

氏名(本籍)	はら だ かつ とし 原 田 勝 利 (茨 城 県)		
学位の種類	博 士 (医 学)		
学位記番号	博 乙 第 2120 号		
学位授与年月日	平成 17 年 3 月 25 日		
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当		
審査研究科	人間総合科学研究科		
学位論文題目	ニューロパチー発症機序に関する臨床的・実験的検討 ～虚血およびフリーラジカル関与について～		
主査	筑波大学教授	博士(医学)	朝 田 隆
副査	筑波大学助教授	医学博士	永 瀬 宗 重
副査	筑波大学助教授	博士(医学)	渡 邊 重 行
副査	筑波大学講師	博士(医学)	西 浦 康 正

論 文 の 内 容 の 要 旨

(目的) 末梢神経系では、組織障害の過程にフリーラジカルの関与が推測されてはいるが、その病態はいまだ不明な点が多い。そこで、虚血を主たる病態とするニューロパチーにおいて、フリーラジカルとの関連について検討することとした。臨床的検討では、虚血性ニューロパチーに分類され得る糖尿病性ニューロパチーについて臨床組織像を比較検討した。実験的検討では、実験モデルを作成し、フリーラジカル生成を介したニューロパチーの発症や炎症細胞浸潤の可能性について明らかにすることとした。

臨床的検討

(対象と方法) 糖尿病性ニューロパチーは、腓腹神経生検が施行された 9 症例において臨床組織学的検討を行った。

(結果) 糖尿病性ニューロパチーの 9 症例では、各々の神経徴候の有無に関しては症例によって様々であった。その中で、大径有髄線維の障害と、網膜血管を含む血管障害とは関連している可能性が考えられた。臨床像と組織像との比較では、SCV と大径線維数以外は、有意な関連はみられなかった。

(考察) 糖尿病性ニューロパチーでは、糖尿病の罹病期間やその期間における血糖コントロールの良否などにより、末梢神経障害の増悪・再生が複雑に起こり、個々の症例により臨床組織学的に差が生じたものと思われる。また、フリーラジカル生成を含め、介在する様々な要因が影響した可能性も考えられる。

実験的検討

(対象と方法) SD 系ラットを、糖尿病 (STZ i.p による) および非糖尿病の 2 つのグループに分けた。各グループにおいて、片側の総腸骨動脈の 2 時間遮断・24 時間再灌流 (虚血・再灌流障害モデル) 後に坐骨神経セグメントを摘出した。対側を対照として、以下の検索を行った。過酸化脂質をチオバルビツール反応性物質 (TBA-RS) として測定した。組織学的変化を光顕および電顕像にて観察し、また、組織学的変化を定量的に測定した。さらに、抗 CD4, CD8, ED1 抗体による免疫組織学的な検索を行った。

一方、フリーラジカルによる炎症細胞浸潤について検討するために、酵素フリーラジカル発生系を神経管内注入後、坐骨神経を摘出し、上記の抗体による免疫組織学的検索を行った。

(結果) 糖尿病グループでは、対照と比べ、虚血・再灌流後、神経セグメントのTBA-RS濃度は有意に上昇した。

一方、非糖尿病グループでは有意な変動はなかった。光顕像では、loose myelin と呼ばれる髄鞘の密な層状構造が解れて緩んだようになった髄鞘変化、および、dark axon と呼ばれる軸索が暗い色調に変化した軸索変性、の2つの型の組織変化がみられた。定量的な検討では、糖尿病グループでは、対照と比べ、虚血・再灌流後、loose myelin の割合が有意に増加していたが、非糖尿病グループでは有意な変化はなかった。一方、両グループで、虚血・再灌流後、dark axon の割合が有意に増加していた。非糖尿病グループでは、対照では抗CD4抗体陽性(CD4+)、CD8+、ED1+細胞の浸潤はなかったが、虚血・再灌流によりED1+細胞の神経上膜への浸潤がみられた。糖尿病グループでは、対照ではCD4+、CD8+、ED1+細胞の浸潤はなかったが、虚血・再灌流によりCD4+、CD8+、ED1+細胞の神経上膜への浸潤がみられた。一方、酵素フリーラジカル発生系注入により、CD8+およびED1+細胞の神経上膜への浸潤が、非発生系を注入した対照と比べ、より強く認められた。

(考察) 糖尿病および非糖尿病グループにおける虚血・再灌流後の組織TBA-RS濃度変化およびloose myelin と呼ばれる組織変化には関連性がみられたことから、loose myelin は高血糖下における虚血・再灌流により生成されたフリーラジカルによる組織障害である可能性が高いと思われる。一方、dark axons は、虚血・再灌流後、有意に増加していたことから、虚血そのものによる組織障害と思われる。糖尿病グループでは虚血・再灌流により、CD4+、CD8+、ED1+細胞の浸潤がみられ、酵素フリーラジカル発生系の局所注入では、ED1+およびCD8+細胞の浸潤が、より強くみられた。糖尿病グループでは、虚血・再灌流後にTBA-RS濃度の有意な上昇がみられていることから、特にCD8+細胞の浸潤には、フリーラジカルが強く関与しているものと思われる。

審 査 の 結 果 の 要 旨

ニューロパチーの多くを占める虚血性ニューロパチーの成因解明を目的にした臨床検討と実験の2部から構成された論文である。筆者は糖尿病による直接的な障害以外にフリーラジカルを介する組織障害に注目した。

臨床検討では組織病理学的に詳細な評価を行い、フリーラジカルを介する組織障害が病理学的な所見を複雑にしている可能性を示した。また実験により、フリーラジカル生成を介した傷害が病態に寄与していることを示唆した。

よって、筆者は博士(医学)の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。