

ラット坐骨神経およびヒト赤血球におけるミオイノシトール取り込みに与えるアルドースリダクターゼ阻害剤の影響

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-06 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: Kamon, Nobuo メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/14830

学位授与番号	医博乙第 1076 号
学位授与年月日	平成 2 年 1 月 17 日
氏 名	嘉 門 信 雄
学位論文題目	ラット坐骨神経およびヒト赤血球におけるミオイノシトール取り込みに与える アルドースリダクターゼ阻害剤の影響
論文審査委員	主 査 竹 田 亮 祐 副 査 松 田 保 高 守 正 治

内容の要旨および審査の結果の要旨

糖尿病性神経障害の成因は今日なお不明であるが、神経内ソルビトール (SRB) 蓄積とともにミオイノシトール (MI) 欠乏が目されている。最近、SRB蓄積阻害を本来の目的に開発されたアルドースリダクターゼ (AR) 阻害剤は、神経内MI欠乏をも改善しうることが *in vivo* の動物実験において示唆された。そのため、SRB代謝とMI代謝の相互関連性も想定されるが、詳細は未解決である。そこで著者は、AR阻害剤ONO-2235の両代謝異常に対する影響を単離ラット坐骨神経およびヒト赤血球の実験系で対比検討し、以下の結果を得た。

- (1) 坐骨神経におけるMI取り込みの主たるものはNa依存性であり、培地グルコースによって競合抑制された。
- (2) 100 μ MのONO-2235添加によって、このNa依存性MI取り込み抑制は改善され、同時にSRB蓄積は有意に阻害された。10 μ MのONO-2235添加によってもこのNa依存性MI取り込み抑制は部分的に改善されたが、SRB蓄積は有意には阻害されなかった。
- (3) 赤血球におけるMI取り込みはNa非依存性であり、培地グルコースによって抑制された。しかし、その抑制様式は、坐骨神経の場合とは異なるものであった。
- (4) 100 μ MのONO-2235ないし別のAR阻害剤であるICI-128,436の添加によって、このNa非依存性MI取り込み抑制は改善されなかった。また、SRB蓄積は、有意に阻害された。
- (5) 食事負荷試験において、両AR阻害剤投与は糖尿病患者の赤血球内MI濃度に影響を与えなかったが、赤血球内SRB濃度を減少させた。

以上により著者は、AR阻害剤はSRB蓄積阻害を介さない機序により末梢神経MI取り込みを改善することを示唆する一方、AR阻害剤がSRB, MIのいずれの代謝面からも糖尿病性神経障害の治療に有用である可能性を示した。また、著者は、赤血球内MIが末梢神経内MIの指標とならないのに対して、赤血球内SRBが末梢神経内SRBの指標として有用であること、および *in vivo* における赤血球内SRB蓄積率は、AR阻害剤の阻害活性評価法に応用可能であることを初めて明らかにした。

本論文は、糖尿病性神経障害の成因に与るSRB, MIの代謝学的役割を明らかにして本症に対するAR阻害剤による治療の意義に新知見をもたらした点で、糖尿病学に寄与する価値ある労作と評価される。