

PERIPHERAL MOTOR NEUROPATHY IN SPONTANEOUSLY DIABETIC WBN/KOB RATS:A MORPHOMETRIC AND ELECTRON MICROSCOPIC STUDY

メタデータ	言語: jpn 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2014-10-24 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 奈良間, 功 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/1353

学位論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨

学位記番号	医博論第 76号	学位授与年月日	平成 元年11月 3日
氏名	奈良間 功		
論文題目	<p>PERIPHERAL MOTOR NEUROPATHY IN SPONTANEOUSLY DIABETIC WBN/KOB RATS: A MORPHOMETRIC AND ELECTRON MICROSCOPIC STUDY (自然発生糖尿病ラット(WBN/Kob)における末梢運動神経症：モルフォメトリーおよび電顕的研究)</p>		

医学博士 奈良間 功

論文題目

PERIPHERAL MOTOR NEUROPATHY IN SPONTANEOUSLY
DIABETIC WBN/KOB RATS: A MORPHOMETRIC AND
ELECTRON MICROSCOPIC STUDY

〔自然発生糖尿病ラット(WBN/Kob)における末梢運動神経症：モルフォメトリー
および電顕的研究〕

論文の内容の要旨

〔緒言〕

末梢神経障害はヒト糖尿病の最もありふれた合併症の1つである。ヒト糖尿病性神経症の形態学的研究は、主として腓骨神経等の末梢運動神経について実施されており、最も一般的な変化は脱髄と神経線維の脱落であると報告されている。一方、臨床的には自律神経ならびに知覚神経の機能障害も糖尿病性神経症として注目を集めている。したがって、実験動物においては運動神経と自律神経の両末梢神経障害に注意が注がれてきたが、糖尿病モデル動物の末梢神経症では一般に髄鞘変性よりも軸索変性が優勢で、多くの研究者によって1次的な障害は軸索にあると考えられている。しかし、実験動物における糖尿病性神経症の程度がヒトのそれに比較して著しく軽度であること、化学物質誘発性のラット糖尿病では誘発剤(streptozotocin)の成長抑制作用が加わり、この影響が発現すること、等の理由によりこの病理発生は必ずしも支持されていない。実験動物の自然発生および誘発性糖尿病における末梢運動神経症が軽微である理由の1つとして、用いられる動物が若齢で且つ発症期間が短いことが考えられる。新しく発見されたWBN/Kobラットは、生後1年頃から長期にわたって高血糖、尿糖排泄、多飲多尿を発現し、糖尿病性白内障、腎症、および神経症を高率に併発する。今回、16ヶ月から28ヶ月以上におよぶ本系統の糖尿病発症ラット29例と、Sprague Dawley系およびF 344の非糖尿病ラットのage-matched control 17例の脛骨神経について検索し、糖尿病性末梢運動神経症の形態学的並びに形態計測的解析を試みた。また、糖尿病ラットと非糖尿病ラットの坐骨神経のconduction velocityを3、7、10、15、20および28ヶ月時に測定した。

〔方法と結果〕

- 1) 形態学的変化：各月齢群から2例ずつの動物について右坐骨神経のときほぐし標本を作成し、実体顕微鏡下で観察した。ときほぐし標本による神経線維の変化は、シュミットランターマン切痕単位でのミエリン鞘の腫脹、osmiophilic debrisを特徴とした限局性ミエリン崩壊および脱髄から構成され、1分節単位で程度が異なっていた。厚切り1μトルイジンブルー染色標本による脛骨神経末端部の神経束横断標本の光顕検査では、ミエリンの伸展、blebbing、脱髄、再生のほか、軸索内グリコーゲン蓄積、軸索発芽等の変化がみられた。電顕的検査ではこれらのミエリン鞘の変化が、初期には層板内への顆粒状物質の蓄積と空胞形成から始まり、脱髄、ミエリン再生に至る一連の変性過程であることが確認されるとともに、シュワン細胞内の脂質封入物、軸索内におけるグリコーゲン蓄積、honeycombing、sprouting、axonal dystrophy等の様々な異常が認められた。
- 2) モルフォメトリー：盲検法によって得た光顕的、電顕的諸変化の出現状況を有髄神経線維1000本あたりの発現率で示し、同時に脛骨神経末端部の横断標本について単位面積あたりの神経線維数を算出した。光顕的所見としてのmyelin blebbing or distention、電顕的所見としてのミエリン鞘内vesicle形成は、24ヶ月までのいずれの時点でも糖尿病ラットで高い発現率を示す傾向にあったが、28ヶ月以上の高齢動物では非糖尿病例においてもこれらの変化が高率となるため、糖尿病ラットとの差は明確でなくなった。脛骨神経末端部の単位面積当りの神経線維数は加齢とともに減少し、糖尿病ラットではいずれの月齢においても非糖尿病ラットに比較して明らかに低値を示した。
- 3) Conduction Velocity：エーテル麻酔下で体温を37℃に保持して実施した右坐骨神経のconduc-

tion velocityは3ヶ月から15ヶ月までは、糖尿病ラット、非糖尿病ラットとも51.9～57.3 m/secの範囲にあったが、20ヶ月では非糖尿病ラットの 55.0 ± 1.36 m/secに対して糖尿病ラットで 43.0 ± 1.73 m/secと有意に低下した。しかし、28ヶ月以上では両群間の差はなくなった。

〔結論〕

自然発生糖尿病ラットの末梢運動神経症の主要な形態像は、基本的にミエリン鞘の腫脹、崩壊、脱髄および再生から構成されるsegmental demyelinationに一致する変化で、最終的には神経線維の脱落に至ると考えられる。この変化は糖尿病ラットにおいて常に高率であったが、高齢ラットにみられる老齢性末梢神経症と区別できなかつた。

論文審査の結果の要旨

糖尿病におけるもっとも一般的な合併症の一つである末梢神経障害の病理発生についての理解は、ヒトにおいても実験動物においても十分とはいえない。ヒト糖尿病末梢神経障害では脱髄とこれに続く神経線維の脱落が一次的な変化であり、実験動物では軸索の変化が一次的な変化である、と考えるものが多い。ヒトと実験動物における差異の原因として実験動物の自然発生糖尿病や誘発性糖尿病では一般に経過が短いことや誘発剤の影響があると考えられる。したがって自然発生慢性糖尿病モデル動物における病変を観察することにより、糖尿病性末梢神経病変の本質を明らかにすることができるものと期待される。

申請者はこの観点から、申請者によって慢性型糖尿病を発現することが見出されているWBN/Kobラットおよび非糖尿病2系統ラットにつき、脛骨神経の形態学的変化の観察、モルフォメトリー、坐骨神経の伝導速度測定を行った。その主なる結果および特徴はつぎのごとくである。

1. 糖尿病および非糖尿病のいずれにおいてもヒトにおける糖尿病性神経病変と同様シュミットランターマン切痕単位での節性脱髄がおこる。
2. 脱髄性病変は電頭的にミエリン鞘内への顆粒状物質の蓄積と空胞形成をもって始まりミエリンの崩壊、再生にいたる一連の過程として把握され、軸索病変としてグリークセン蓄積、Waller変性型病変など種々な異常所見が現われる。
3. モルフォメトリーでは、これらの病変のうち髄鞘病変が生後24ヶ月までにおいてつねに糖尿病ラットに高率であり、28ヶ月以上になると非糖尿病ラットでも高率になるために非糖尿病ラットとの差がなくなる。
4. 単位面積あたりの神経線維数は各群とも加齢により減少するが、糖尿病動物のそれは常に非糖尿病動物より低値である。
5. 神経伝導速度は20ヶ月においてのみ糖尿病動物が対照より低値であり、その後非糖尿病動物においても低下するため差異はなくなる。
6. 以上から、WBN/Kobラットの糖尿病性末梢運動神経障害の主要病変は非糖尿病ラットにみられる老齢変化と区別不能な髄鞘病変にあり、最終的には神経線維の脱落にいたるものとみなされる。

本論文審査委員会においてはつぎのような事項について質疑応答がなされた。

1. 神経病変をより若い動物について観察する必要はないか。
2. 軸索の病変が髄鞘の変化に先行するか、あるいは髄鞘変化とは無関係である可能性はないか。
3. 病変と血糖値の相関性に関する検討は十分か。
4. インスリンの病変抑制効果は検討されたか。
5. 老齢対照動物数は十分といえるか。
6. 病変の観察、伝導速度の測定において、運動線維、知覚線維など個々の神経線維の種類について配慮することは不可能か。
7. 糖尿病動物、老齢非糖尿病動物における神経伝導速度の低下は脱髄と関係ないか。
8. 神経線維数を単位面積あたりとして求めたことは適切か。

これらに対する申請者の回答はおおむね適切であり、本論文は実験動物における慢性型糖尿病の存在とその病変の特徴を明確にしたものとして評価された。

以上により本審査委員会は本論文が医学博士の授与に値する内容を備えているものと全員一致で判定した。

論文審査担当者

主査	教授	白	澤	春	之								
副査	教授	川	名	悦	郎	副査	教授	吉	見	輝	也		
副査	教授	渡	邊	郁	緒	副査	助教授	西	村	正	彦		