



ALTERED EFFECT OF ARACHIDONIC ACID ON INNER EAR BLOOD FLOW IN RATS WITH STREPTOZOTOCIN-INDUCED DIABETES

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2014-10-27 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 梅村, 和夫 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/956

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	医博第 103号	学位授与年月日	平成 3年 3月26日
氏 名	梅 村 和 夫		
論文題目	ALTERED EFFECT OF ARACHIDONIC ACID ON INNER EAR BLOOD FLOW IN RATS WITH STREPTOZOTOCIN-INDUCED DIABETES (ストレプトゾトシン誘導糖尿病ラットにおけるアラキドン酸の内 耳血流への影響)		

医学博士 梅村和夫

論文題目

ALTERED EFFECT OF ARACHIDONIC ACID ON INNER EAR BLOOD FLOW IN RATS WITH STREPTOZOTOCIN-INDUCED DIABETES

(ストレプトゾトシン誘導糖尿病ラットにおけるアラキドン酸の内耳血流への影響)

論文の内容の要旨

【目的】糖尿病性難聴が臨床的に存在することは古くから報告されている。しかし、その原因についてはいまだ解明されておらず、内耳血流障害がその原因の1つと考えられている。一方、プロスタグランジン (PG) は微小循環を調節していることは知られており、糖尿病状態ではPGの産生、反応性に変化がおこり、これが糖尿病の微小循環障害の原因の1つとも考えられている。そこで、糖尿病ラットにおけるアラキドン酸の内耳血流への影響をレーザードップラー法を用いて検討した。

【方法】雄性Wistarラットにストレプトゾトシン (STZ, 35mg/kg, i.v.) を投与し実験的糖尿病ラットを作製した。インスリン処置ラットはSTZ投与後8週よりインスリン (4単位/日, s.c.) を4週間投与した。コントロールは未処置ラットを使用した。

ペントバルビタール麻酔下に人工呼吸器に装着し、腹側より中耳骨胞を開放し蝸牛の外側壁にレーザードップラーのプロローブをあて、内耳血流を測定した。鎖骨下動脈よりカテーテルを挿入し椎骨動脈起始部まで進め、そこから薬物を投与した。薬物の用量は全身血圧に影響を及ぼさない範囲とした。聴力障害のパラメーターとして蝸電図を記録した。

【結果、考察】アラキドン酸を鎖骨下動脈より投与すると、内耳血流は用量依存的に増加した。誘発後8週ラットではアラキドン酸の反応に変化はみられなかったが、誘発後12週ラットでは有意に反応の低下があった。この反応はトロンボキサン A_2 拮抗剤の処置にて回復傾向が認められた。一方、コントロールラットではアラキドン酸の反応はトロンボキサン A_2 拮抗剤の処置で変化はおこらなかった。またトロンボキサン A_2 を投与すると内耳血流は用量依存的に低下したが、誘発後12週ラットでは反応の増大 (内耳血流はより低下した) がみられた。これらの反応はインスリン処置にてコントロールレベルまで回復した。一方、パパベリンを投与すると内耳血流は用量依存的に増加し、その作用は誘発後12週まで変化はみられなかった。蝸電図の活動電位の閾値は誘発後8週、12週ラットとコントロールの間では変化はみられなかったが、活動電位の潜時は誘発後12週ラットでは有意な延長がみられた。それは、インスリン処置にて回復した。以上の結果より、糖尿病状態では内耳においてトロンボキサン A_2 の合成、あるいは反応性の増大が起こり、そのためにアラキドン酸の内耳血流増加作用が低下したことが考えられた。

論文審査の結果の要旨

申請者は糖尿病性難聴の一因と考えられる内耳の血流障害の発生機序を解明するためストレプトゾトシン (STZ) 誘発糖尿病ラットを作製しこれにアラキドン酸、トロンボキサン A_2 、トロンボキサン A_2 拮抗剤、パパベリンを投与しレーザードップラー血流計を使用し内耳血流の変化を測定した。

その結果、

1. アラキドン酸は内耳血流を増加させ、トロンボキサン A_2 はこれを減少させる。
 2. STZ誘発12週後糖尿病ラットではアラキドン酸の内耳血流増加反応が低下するが、トロンボキサン A_2 拮抗剤により回復するので糖尿病ラットの内耳血流障害はトロンボキサン A_2 が関与している。
 3. インスリン治療は内耳の血流障害を改善する。
- 等が明らかとなった。

本研究の特徴として

1. ラットの蝸牛外側壁にレーザードップラープロローブをあて、内耳血流を経時的に測定することにより薬剤投与の効果を判定する方法を開発したこと

2. この方法を用いてラット内耳血流の調節にプロスタグランジンが重要な役割を演じていることを明らかにし、更にSTZ誘発12週後のラットにみられる内耳血流障害の発生はトロンボキサン A_2 が一因であることを証明したことである。

これらの点は審査会で高く評価された。

この発表に関して次のような質疑応答がなされた。

1. STZ誘導糖尿病ラット内耳の組織学的変化
2. レーザードップラー血流装置の性能と有用性
3. STZ誘導12週後糖尿病ラットにみられる神経障害の特徴
4. 蝸電図所見とその意義
5. 使用したプロスタグランジンの投与量と投与方法
6. 内耳におけるプロスタグランジンの産生と代謝
7. 内耳血流障害と難聴発現機序

以上の質問に対する申請者の回答は適切であり学位授与に値する論文であると全員一致で判定した。

論文審査担当者 主査 教授 吉 見 輝 也

副査 教授 植 村 研 一

副査 助教授 植 松 俊 彦

副査 教授 野 末 道 彦

副査 講師 田 港 朝 彦