

機関番号：34428

研究種目：基盤研究 (c)

研究期間：2008 ～ 2010

課題番号：20580332

研究課題名 (和文) 糖尿病末梢神経症に及ぼす高血圧および高脂血症の影響

研究課題名 (英文) Effect of hypertension and hyperlipidemia on diabetic peripheral neuropathy .

研究代表者

尾崎 清和 (OZAKI KIYOKAZU)

摂南大学・薬学部・講師

研究者番号：40268496

研究成果の概要 (和文)：

片腎摘出による軽度高血圧や高脂肪食投与による高トリグリセリド血症の糖尿病性末梢神経病変への影響を検索するために、糖尿病 WBN/kob と ZDF ラットを用いて検討した。その結果、片腎摘出や高脂肪食投与では、軽度の高血圧や高脂血症は誘導できたが、神経伝導速度や末梢神経の病変形成を増悪する効果はほとんどなかった。このことから、軽度の高血圧や高トリグリセリド血症は、糖尿病性末梢神経症に及ぼす影響は軽微であることが明らかとなった。

研究成果の概要 (英文)：

To investigate the effects of mild hypertension after unilateral nephrectomy, and hyperlipidemia induced by feeding of high-fat diet on diabetic peripheral neuropathy, we examined the peripheral nerves of diabetic WBN/Kob and ZDF rats. Mild hypertension and hypertriglyceridemia were induced in both animals. However, nerve conduction velocity and morphological lesions of peripheral nerves were comparable in all groups. These findings indicate that unilateral nephrectomy and hypertriglyceridemia have little effect on diabetic peripheral neuropathy.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2009 年度	1,400,000	420,000	1,820,000
2010 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：農学

科研費の分科・細目：畜産学獣医学 応用獣医学

キーワード：末梢神経、糖尿病、高血圧、高脂血症

1. 研究開始当初の背景

糖尿病はヒトおよび伴侶動物の高齢化に伴い飛躍的に増加している疾患である。本疾患には、末梢神経症をはじめ様々な合併症が出現することがよく知られている。そして、その発症および増悪には様々な因子が関与す

ることも報告されている。多くの危険因子中でも高血糖がもっとも重要であることから、血糖のコントロールによる合併症に関する研究は多数行われている。血糖の良好なコントロールにより腎症、網膜症および神経症の発症や進展を抑制することが、UKPDS や DCCT

スタディーをはじめ多くの臨床研究で明らかとなっている。そのメカニズムおよび治療研究のためには動物モデルを用いた病態の再現が必要である。申請者らはこれまでに我々が見いだした糖尿病合併症を発症する糖尿病モデル動物（WBN/Kob）を用いて適切な血糖コントロールにより神経病変が形成されないことや遅延することを明らかにしてきた。これによりこの動物モデルが合併症研究に有用であることがさらに明確になった。

このような背景のもとに、このモデル動物を用いて糖尿病性神経症を増悪する別の因子を研究することを着想した。そこで、高血糖以外の危険因子の中で、コントロール可能かつ非常に重要である高血圧と高脂血症に注目した。この2つの因子は、最小血管症に起因する腎症や網膜症では非常に重要な危険因子あることが数多く臨床および基礎研究で報告されている。しかしながら、同様の最小血管症である糖尿病性神経症に与える影響に関しては、最近になって臨床研究で報告され始めたのが現状である。その臨床研究では1型患者において遠位対称性多発性神経障害に高血圧や高トリグリセリド血症が関連することなどが報告されている。しかしながら、基礎研究での報告は非常に少ないため、高血圧や高脂血症が糖尿病性神経症に影響する程度やそのメカニズムは十分に明らかにされていない。くわえて、メカニズムや治療研究に必須の糖尿病性末梢神経症を発症するモデル動物が限られていることも基礎研究が進行していない理由の一つである。

2. 研究の目的

高血圧や高脂血症が、糖尿病性末梢神経症を増悪することは、臨床データで明らかになりつつあるが、そのメカニズムは明らかでない。

メカニズム解明のためには優れた動物モデルが必要とされている。そこで本研究では、ヒト糖尿病性末梢神経症に類似した病変を形成することを我々が明らかにした WBN/Kob ラットおよび高脂血症をともなう肥満型2型糖尿病モデル動物である Zucker diabetic fatty ラットを用いて、高脂血症および高血圧が糖尿病性末梢神経症に与える影響を形態学的、電気生理学的に明らかにすることを目的とする。

3. 研究の方法

(1) 高脂血症が糖尿病性末梢神経症に与える影響を検索するために、WBN/kob ラットおよび Zucker diabetic fatty ラットに高脂肪食を摂取させ高脂血症を誘導した。30週後、運動神経伝導速度および感覚神経伝導速度の測定、末梢神経の定性的および定量的形態学的解析を実施した。

(2) 高血圧が糖尿病性末梢神経症に与える影響を検索するために、10週齢の WBN/kob ラットにアロキサンを投与し、糖尿病を誘発した。13週齢で片腎を摘出し30週間標準食を摂取させるアロキサン腎摘群と摘出しないアロキサン対照群およびアロキサンを投与せず片腎を摘出した腎摘群の3群構成とした。30週後、運動神経伝導速度および感覚神経伝導速度の測定、末梢神経の定性的および定量的形態学的解析を実施した。

(3) 高血圧が糖尿病性末梢神経症に与える影響を検索するために、糖尿病を発症している10週齢の ZDF ラットをもちいて、13週齢で片腎を摘出し30週間標準食を摂取させる腎摘群と摘出しない対照群の2群構成とした。30週後、運動神経伝導速度および感覚神経伝導速度の測定、末梢神経の定性的および定量的形態学的解析を実施した。

4. 研究成果

(1) 高脂肪食誘発高脂血症 WBN/kob ラットおよび高脂血症 Zucker diabetic fatty ラットの解析

高脂肪食を投与したラットは、いずれも一般状態の悪化により瀕死期での安楽殺ないし死亡したため、実験途中での尿や血液の解析は実施し高血糖および高トリグリセリド血症を持続していることを確認したが、予定していた30週経過時の組織学的、電気生理学的解析はできなかった。

実験途中での瀕死期および死亡例の組織学的解析では、脂肪食を投与していない対照群との明確な差異は見られなかった。

(2). 片腎摘出 WBN/kob の解析

①血液、血圧、尿の分析

アロキサンを投与せず片腎を摘出した腎摘群以外の動物は高血糖、高尿糖を持続した。腎摘をした2群ではアルブミンおよびタンパク尿排泄が増加した。血圧は加齢性に上昇したが、群間に明確な差はなかった。

②後肢末梢神経の運動神経伝導速度の測定

アロキサンを投与せず片腎を摘出した腎摘群に比べてアロキサン投与腎摘群と対照群で有意な低値を示したが、アロキサンを投与した2群間での差はなかった。

③末梢神経病変の光学顕微鏡による定性的および半定量的解析

坐骨神経、脛骨神経、腓腹神経のときほぐし標本および準超薄切片標本による髓鞘及び軸索病変の解析において、WBNのアロキサン投与の2群ともに軽度な髓鞘病変および軸索の萎縮を認めたが、両群間に有意な差はなかった。

(3). 片腎摘出 ZDF ラットの解析

①血液、血圧、尿の分析

いずれの動物とも高血糖、高尿糖を持続した。対照群の血圧は加齢性に上昇する傾向を示し、週齢の増加に伴って徐々に上昇した。これに対して、腎摘群の血圧は23週までは腎摘出前と同程度であったが、33週には有意な高値を示した。

②後肢末梢神経の運動神経伝導速度の測定

ZDFの2群は低値を示したが、群間には差はなかった。

③末梢神経病変の光学顕微鏡による定性的および半定量的解析

坐骨神経、脛骨神経、腓腹神経のときほぐし標本および準超薄切片標本による髓鞘及び軸索病変の解析において、2群ともに軽度な髓鞘病変および軸索の腫大を認めたが、両群間に有意な差はなかった。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 0 件)

[学会発表] (計 2 件)

①濱野紘子、尾崎清和 糖尿病を早期発症させた WBN/Kob ラットに対する片側腎摘出による糖尿病性末梢神経病変の増悪化の試み

日本薬学会近畿支部集会 2010 年 10 月 30 日 大阪

②尾崎清和 自然発症および薬物誘発性糖尿病ラットの腎臓および末梢神経病変の病理 日本毒性病理学会 2010 年 2 月 4 日、金

沢

〔図書〕（計 0 件）

〔産業財産権〕

○出願状況（計 0 件）

○取得状況（計 0 件）

〔その他〕

なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

尾崎 清和 (OZAKI KIYOKAZU)

摂南大学・薬学部・講師

研究者番号：40268496

(2) 研究分担者

奈良間 功 (NARAMA ISAO)

摂南大学・薬学部・教授

研究者番号：80268490

松浦 哲郎 (MATSUURA TETSURO)

摂南大学・薬学部・講師

研究者番号：20268494

(3) 連携研究者

なし