

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 18 日現在

機関番号：72504

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24591307

研究課題名(和文) 高血圧性末梢神経障害：発生機序の解明

研究課題名(英文) Hypertensive neuropathy: underlying mechanisms

研究代表者

額田 均 (Nukada, Hitoshi)

公益財団法人額田医学生物学研究所・その他部局等・理事長

研究者番号：20164642

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：高血圧および糖尿病は国民病の様相を呈するが、これらの疾患に合併し「手足のしびれ」を来たす神経障害はその発症機序が不明で、有効な治療も確立されていない。本研究は、これらの疾患に合併する神経障害についての発症機序を解明し有効な治療を確立させることを目的としている。今回の実験では動物モデルを用いて、特に高血圧と神経障害との関連を明らかにした基礎的実験である。糖尿病に伴う神経障害については既に多くの研究がなされているが、われわれは特に高血圧が、糖尿病の神経障害に悪影響を与えることも明らかにした。

研究成果の概要(英文)：Hypertension has been reported to cause neuropathic processes clinically and experimentally. In addition, hypertension is a major correlate for the development and progression of diabetic polyneuropathy. There is evidence that if hypertension is inadequately treated in diabetic patients, then the rate of progression of neuropathy is greater than in those patients with good blood pressure control.

We have demonstrated that the electrophysiological and morphological abnormalities in sciatic-tibial and sural nerves of spontaneously hypertensive rats (SHR). SHR exhibited nerve microangiopathy as seen in human diabetic neuropathy. These microvascular changes became evident when nerve conduction velocity was delayed. We suggest that sustained severe hypertension could induce neuropathic processes associated with nerve microangiopathy. Hypertension causes nerve microangiopathy and may play an important role in the development of microangiopathy in human diabetic neuropathy.

研究分野：神経内科、末梢神経

キーワード：末梢神経障害 高血圧 糖尿病 細小血管障害 末梢神経病理

1. 研究開始当初の背景

我が国の高血圧患者数は約 4,000 万人といわれ国民病の様相を呈している。高血圧では糖尿病・耐糖能異常、肥満、脂質異常を合併している症例が多く、多くの臓器障害をきたすが、末梢神経については知られていない。一方、糖尿病性神経障害は、糖尿病性合併症のなかで最も高頻度に見られ、糖尿病発症後早期から出現し、早期発見・治療の遅れは患者の QOL を低下させるとともに生命予後をも左右する。

欧州での糖尿病合併症大規模調査で、高血圧、脂質異常、肥満などが糖尿病性神経障害の危険因子であると報告された。その結果、高血圧は糖尿病性神経障害発症・進展の独立した危険因子の一つであることが証明され、高血圧と末梢神経障害の関連について注目が集まった。糖尿病性神経障害の発症機序が未だ解明されていない現在、高血圧と末梢神経障害の関連について解明することは、糖尿病性神経障害の発症機序解明につながり、生活習慣病における末梢神経障害についての概念の確立にも関与する。

2. 研究の目的

本研究では、高血圧・糖尿病のモデル動物を使用し以下の点を検討した。

(1) 高血圧性末梢神経障害およびその発生機序

1 高血圧が末梢神経障害を起こすか？

高血圧は糖尿病性末梢神経障害の発症・進展の独立した危険因子である。また、高血圧は細小血管障害を惹起し、糖尿病性腎症の発症機序に関与している。しかし、高血圧と末梢神経障害との関連についてはいまだ不明である。本研究では、高血圧の末梢神経に対する影響を検討するために、高血圧自然発症ラット (Spontaneous hypertensive rat, SHR) の後肢末梢神経について電気生理学的、形態学的に検討した。

2 高血圧による細小血管障害は末梢神経障害発症に関与するか？

糖尿病性末梢神経障害はいまだにその発症機序の解明に至っておらず、ヒトで見られる末梢神経細小血管の形態学的変化は糖尿病の動物モデルで再現されていない。高血圧は糖尿病性神経障害の発症に関与し、細小血管症の原因でもある。臨床的に糖尿病患者の 50-60% が高血圧を合併し、細小血管障害により糖尿病性腎症・網膜症が発症・進展する。末梢神経障害に対しても同様な機序が働いていることが考えられる。SHR 末梢神経での細小血管の形態学的変化について検討し、末梢神経障害の重症度と比較した。

3 高血圧性末梢神経障害は血圧コントロールで改善するか？

高血圧性末梢神経障害の発症機序解明に向けて、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (ARB) の SHR 末梢神経障害に対する効果、降圧による末梢神経保護作用について電気

生理学的、形態学的に検討した。

(2) 高血圧の糖尿病性神経障害に対するインパクト

平成 23 年 6 月に米国の Peripheral Nerve Society 学会において、カナダの Calgary 大学のグループから、「高血圧は糖尿病性神経障害進展の増悪因子となり得る」という発表があり、高血圧合併糖尿病ラットでは電気生理学的に神経障害の重症化が認められた。しかし、高血圧自体の末梢神経に対する傷害は不明である。高血圧合併の有無による糖尿病性末梢神経障害の発症・進展の相違についても追究した。

3. 研究の方法

以下の各課題で生理学的機能評価 (神経伝導速度、神経血流量など)、および病理学的検査 (脊髄、後根神経節、末梢神経、腎臓、膵臓など) を実施した。

(1) 高血圧性末梢神経障害およびその発生機序

SHR において、高血圧の程度・期間と末梢神経障害発症の関連を明らかにした。さらに SHR での末梢神経障害発症機序解明を目指して、SHR 末梢神経の細小血管の形態学的変化、および降圧薬 (ARB) 投与による SHR 末梢神経障害発症予防、発症後の治療効果および末梢神経保護効果について検討した。

1 高血圧重症度・期間と末梢神経障害の関連

SHR (SHR/NCrIcrlj) および対照群として同週齢の WKY ラット (WKY/NCrIcrlj) を用い、血圧および神経伝導速度は生後 8、16、24-28、40-44、50 週齢に検討した。

血圧測定：ラット用非観血式血圧計 (BP98A, Softron) を用い、非麻酔下に尾動脈より測定した。

神経伝導速度測定：坐骨・脛骨神経の運動神経伝導検査 (MCV) は、単極針電極により坐骨結節・膝窩・足首の各部位で超最大刺激を与え、足底筋から複合筋活動電位を導出。腓腹神経の感覚神経伝導検査 (SCV) は、足首の部位で刺激し坐骨結節部位にて神経活動電位を導出する (Neuropack MEB-9102、日本光電)。後肢皮膚温は 34-35 に維持。

病理学的検討：脊髄と右側後根神経節 (L4-6) はパラフィン包埋のみ。右側末梢神経はエポキシ包埋と、パラフィン包埋または神経線維ときぼぐしを近位部から交互に行い、特に坐骨・脛骨神経については骨盤内から足関節レベルまで三次元的解析を行った。また光顕・電顕的に有髄・無髄神経線維および血管の形態学的計測を行った。

下肢皮膚・坐骨神経の血流量：レーザー Doppler によって測定した。

下肢皮膚温：サーモグラフィーを用いて測定した。

2 SHR 末梢神経の細小血管の形態学的解析
上記 1 の SHR、WKY を用いて、後根神経節 (L4-6)、坐骨・脛骨・腓腹神経の細小血管に

ついて病理学的に4から64週齢まで検討し、電気生理学的・形態学的変化と比較した。

3 SHR 高血圧性末梢神経障害に対する降圧治療の効果

本研究ではアンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (ARB) の SHR 末梢神経障害に対する効果について検討した。雄性 SHR (n=13) および対照群として WKY (n=14) を用いた。生後 16 週齢よりアジルサルタン (1 mg/kg/日) 経口投与を開始し、血圧、坐骨・脛骨神経の MCV、下肢足底での von Frey 感覚閾値検査を、投与前および投与開始後 4 週から 26 週まで定期的に測定し、神経障害の改善の有無、および末梢神経保護効果について検討した。

近年、ARB には、降圧作用を超えた臓器保護作用が注目されており、さらに ARB とカルシウム拮抗薬の併用療法では class effect を超えた相乗効果を発揮する。このため、各種降圧薬の高血圧性末梢神経障害に対する効果を検討することにより、末梢神経障害の発症機序解明が期待できる。

(2) 高血圧の糖尿病性末梢神経障害へのインパクト

SHR に neonatal STZ DM (生後 48 時間以内の STZ 投与) を発症させ高血圧合併糖尿病群 (SHR+DM) とした。WKY に同様に高血糖を惹起しても一過性のため、Wistar に同様に DM を発症させ糖尿病単独群 (DM) とした。さらに対象群には同年齢の SHR、WKY および Wistar の 3 群を含む。生後 8-12 週間毎に血圧、血糖、坐骨・脛骨神経の MCV および腓腹神経の SCV を生後 44 週齢まで測定、48 週齢でこれらの神経の形態学的変化について検討した。

糖尿病合併 SHR : SHR 生後 2 日以内に STZ を投与 (75 mg/kg, i.p.)、SHR に 2 型糖尿病を発症させる (Diabetes 1974;23:889)。WKY ラットに同様な STZ 注射で高血糖を惹起しても一過性 (約 10 日間) のため (Metabolism 1987;36:654)、対照群には Wistar ラットの生後 2 日以内に STZ を投与し、糖尿病単独のコントロールとした。その他には同週齢の SHR、WKY、Wistar ラットを比較対照群とする。これらのラットにおいて、運動神経伝導速度 (坐骨・脛骨神経) および感覚神経伝導速度 (腓腹神経)、坐骨神経神経血流量を測定。最終的に分子病態学的・形態学的検索のために脊髄 (中部胸髄から腰髄)、後根神経節 (両側 L4-6)、末梢神経 (両側坐骨神経、脛骨・腓骨、腓腹神経)、腎臓、膵臓を採取した。これらの結果について、各群で糖尿病合併群と非合併群について比較検討する。

4. 研究成果

(1) 高血圧性末梢神経障害およびその発症機序

1. 高血圧自然発症ラットにおける末梢神経障害

【結果】

SHR 群と対照群間に、体重、血糖に有意差はみられない。SHR 群の血圧は対照群に比し有

意に高い。生後 8 週齢の血圧は SHR 群 (n=22) : $155 \pm 17/89 \pm 16$ 、対照群 (n=18) : $116 \pm 13/64 \pm 12$ mmHg (SBP, DBP : $p < 0.0001$ 、 $p = 0.0002$)。24 週齢で SHR 群 : $198 \pm 20/130 \pm 20$ 、対照群 : $139 \pm 11/81 \pm 15$ mmHg (SBP, DBP ともに $p < 0.0001$)、40 週齢で SHR 群 : $228 \pm 36/139 \pm 23$ 、対照群 : $146 \pm 8/88 \pm 11$ mmHg (SBP, DBP ともに $p < 0.0001$)。心拍数は、SHR 群では対照群に比し有意な増加を示した。生後 24 週齢で SHR 群 385 ± 46 、対照群 302 ± 24 /分、 $p = 0.0003$ 、40 週齢で SHR 群 384 ± 51 、対照群 307 ± 35 /分、 $p = 0.0001$ 。

坐骨・脛骨神経の MCV は生後 8 週齢では両群間に有意差を認めない。16 週齢になり、SHR 群は WKY 群に比し遅延しているが、有意差は認めない。28 週齢になり SHR 群は WKY 群に対し、有意な遅延を認める : SHR 群 54.1 ± 5.7 、WKY 群 61.1 ± 4.3 m/sec、 $p = 0.0092$ 。44 週齢では、同様に SHR 群の MCV が有意に遅延している : SHR 群 54.4 ± 4.0 、WKY 群 63.5 ± 2.9 m/sec、 $p < 0.0001$ 。

腓腹神経の SCV は 8 週齢では両群間に有意差を認めないが、28 週齢では SHR 群が WKY 群に比し、有意に遅延する : SHR 群 55.4 ± 4.5 、WKY 群 58.8 ± 3.7 、 $p = 0.00106$ 。さらに 44 週齢でも SHR 群に感覚神経伝導速度の有意な遅延を認める : SHR 群 55.6 ± 3.5 、WKY 群 62.6 ± 3.7 m/sec、 $p = 0.0002$ 。

病理学的には、SHR 群の坐骨・脛骨および腓腹神経に、髄鞘内浮腫 (intra-myelinic edema, myelin splitting)、神経内鞘浮腫、myelin infolding、血管壁肥厚などを認めた。髄鞘内浮腫は SHR 群では有髄神経線維の $4.7 \pm 2.2\%$ に認め、WKY 群の $0.5 \pm 0.4\%$ に比し、有意に増加している。軸索萎縮を示唆する myelin infolding は SHR 群では有髄神経線維の $13.5 \pm 4.2\%$ に認められたのに対し、WKY 群では $3.8 \pm 1.7\%$ と、SHR 群に有意に増加した ($p < 0.0001$)。また、血管壁の肥厚については、電顕で基底膜の多層化が認められた。

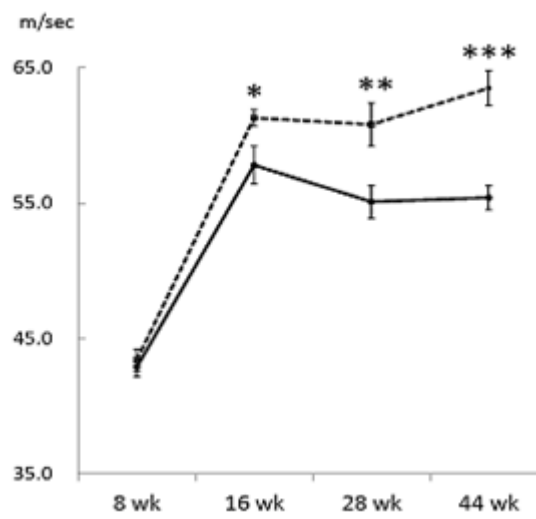


図 1 : 坐骨・脛骨神経の運動神経伝導速度。SHR (実線) は 16、28 および 44 週齢で WKY (破線) に比し、有意に遅延している。

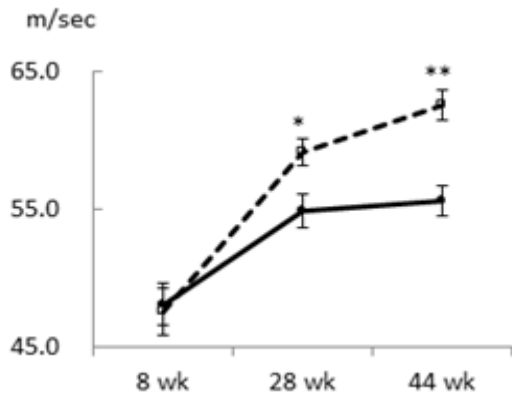


図2：腓腹神経の感覚神経伝導速度。SHR(実線)は28および44週齢でWKY(破線)に比し、有意に遅延している。

【結論】

SHRではWKYに比し、血圧が有意に高く、心拍数も有意に増加している。神経伝導速度は運動神経・感覚神経ともにSHRに有意の遅延がみられた。病理学的には、髄鞘内浮腫、軸索萎縮、血管壁肥厚などをSHRにより高度に認める。高血圧は末梢神経障害の原因となり得る。コントロール不良な高血圧例では、潜在性末梢神経障害を認める可能性がある。

2 SHR末梢神経の細小血管障害

【結果】

病理学的には、SHR群の末梢神経に軸索萎縮を示唆する有髄神経線維の変化に加え、神経内鞘細小血管に血管壁肥厚を認めた。この血管壁肥厚は、16週齢では明らかでないが、28週齢では電顕で基底膜の多層化を認める。44週齢ではさらに著明となり、光顕的にも明らかになり、著明な基底膜重層化が見られた。64週齢でも神経内鞘細小血管に同様な変化を認めた。神経内鞘細小血管の内皮細胞周囲の基底膜重層化領域の面積はSHRで有意に増加した：44週齢でSHR群 23 ± 4 、WKY群 $16 \pm 2 \mu\text{m}^2$ 、 $p < 0.001$ 。この細小血管の血管壁肥厚は後根神経節(L4-6)にも認められるが、神経周膜、神経上膜の細小血管にはみられない。

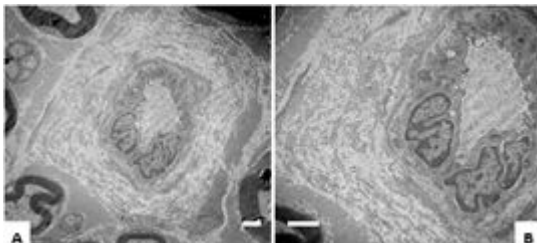


図3：SHR腓腹神経の細小血管に認めた基底膜の重複・肥厚。

【結論】

SHRにヒト糖尿病性末梢神経障害と同様な細小血管症を認めた。SHRでの神経内鞘細小血管壁肥厚は神経伝導速度遅延と同時期に認め、神経障害の進行とともに重症化を示した。高血圧性末梢神経障害発症に細小血管症の関与が示唆され、ヒト糖尿病での神経内鞘細

小血管症の発症に高血圧が関与している可能性がある。

3 SHR末梢神経障害に対する降圧剤の効果

【結果】

ARB投与前、SHR群はWKY群に比しMCVの有意な遅延(SHR 51.1 ± 0.8 、WKY 55.1 ± 0.8 m/s、 $p < 0.001$)、およびvon Frey検査での有意な閾値上昇を認めた。ARB投与後、SHR治療群では血圧が有意に低下した(投与4週後：SHR治療群 $184 \pm 4/115 \pm 2$ 、SHR非治療群 $223 \pm 1/144 \pm 3$ mmHg、収縮期・拡張期とも $p < 0.001$)。ARB投与14週後のMCVでは、SHR非治療群(57.1 ± 1.4)はWKY非治療群(63.0 ± 0.3)・治療群(61.0 ± 0.8)に対し依然有意な遅延($p < 0.01$)を認めた。一方SHR治療群(59.1 ± 1.2 m/s)とWKY治療・非治療の両群との間には有意差を認めなかった($p > 0.05$)。また、SHR治療群とSHR非治療群との間に有意差はなかった。投与26週後のSHR群はWKY群に比し治療・非治療とも有意なMCVの低下を示したが、SHRの治療群と非治療群間に有意差は認めなかった(投与26週後：SHR治療群 57.7 ± 1.5 、SHR非治療群 57.1 ± 1.3 、WKY治療群 65.1 ± 0.9 、WKY非治療群 65.0 ± 1.1 m/s)。またvon Frey感覚検査では、投与開始8週後にのみSHR治療群の閾値がSHR非治療群に比し有意な低下を示した。

【結論】

高血圧合併糖尿病ラットでは糖尿病単独群に比し、感覚神経の障害がより早期により高度に観察された。臨床的に高血圧を合併した糖尿病例では、感覚障害がより早期から高度に認められる可能性が示唆された。

(2) 糖尿病性末梢神経障害に対する高血圧の影響

【結果】

血圧はSHRで有意に高く、血糖はDMでのみ有意に上昇。神経伝導速度は、28週齢のSCVではSHR+DM(46 ± 4 m/sec、 $n=16$)が最大の遅延を示し、他の4群と有意の差を認めた(DM 52 ± 4 、 $n=13$ 、 $p=0.002$ ；SHR 55 ± 5 、 $n=13$ 、 $p < 0.0001$ ；WKY 59 ± 4 、 $n=8$ ；Wistar 62 ± 5 m/sec、 $n=8$)。同時期のMCV遅延はSHR+DMとDM間には有意差を認めないが、この二群と他の対象群とは有意差を認める。44週齢での神経伝導速度遅延はSCV、NCVともにSHR+DMが最大で、次にDM、SHRとなる。この時期にはSHR+DMとDM間には有意差は認めないが、両群ともSHRとは有意差を認め、SHRはWKY、Wistarと有意差を認める。形態学的にはSHR+DMとSHRの両群に、神経内鞘浮腫、軸索萎縮、細小血管基底膜肥厚が見られ、これらの変化は腓腹神経により著明で、SHR+DMにより高度な軸索萎縮を認める。

【結論】

高血圧合併糖尿病ラットでは糖尿病単独群に比し、感覚神経の障害がより早期により高度に観察された。臨床的に高血圧を合併した糖尿病例では、感覚障害がより早期から高度

に認められる可能性が示唆された。

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9件)

1. Yamamoto K, Amako M, Yamamoto Y, Tsuchihara T, Nukada H, Yoshihara Y, Arino H, Fujita M, Uenoyama M, Tachuibana S, Nemoto K. Therapeutic effect of exendin-4, a long-acting analogue of glucagon-like peptide-1 receptor agonist, on nerve regeneration after the crush nerve injury. *Bio Med Research International*, 査読有 2013, Article ID 315848, <http://dx.doi.org/10.1155/2013/315848>

2. Sugimoto K, Baba M, Suzuki S, Yagihashi S: The impact of low-dose insulin on peripheral nerve insulin receptor signaling in streptozotocin-induced diabetic rats. *PLoS One* 査読有 2013; 8:e74247

3. 松本 光、伊藤香奈、内田菜穂子、高木 亜由美、高橋美千代、金子健彦、額田 均、古橋紀久、橋詰直孝。高齢者における自立度別病態像と栄養状態の研究。 *New Diet Therapy*, 査読有、2013;29:3-19

4. Nukada H: Cold injury to peripheral nerve. *Low Temp Med* 査読有、2013;39:70-72

5. Nishida N, Yamagishi S, Mizukami H, Yagihashi S: Impaired nerve fiber regeneration in axotomized peripheral nerves in streptozotocin-diabetic rats. *J Diabetes Invest* 査読有 2013;4:533-539

6. Biessels GJ, Brill V, Calcutt NA, Cameron NE, Cotter MA, Dobrowsky R, Fernyhough P, Malik RA, Obrosova IG, Pop-Busui R, Russell JW, Sima AA, Stevens MJ, Schmidt RE, Tesfaye S, Vinik AI, Wright DE, Yagihashi S, Yorek MA, Ziegler D, Zochodne DW: Phenotyping animal models of diabetic neuropathy: a consensus statement of the diabetic neuropathy study group of the EASD (Neurodiab). *J Peripher Nerv Syst* 査読有 2014;19: 77-87

7. Mizukami H, Takahashi K, Inaba W, Osonoi S, Kamata K, Tsuboi K, Yagihashi S: Age-associated changes of islet endocrine cells and the effects of body mass index in Japanese. *J Diabetes Invest* 査読有 2014;5:38-47

8. Mizukami H, Takahashi K, Inaba W, Tsuboi K, Osonoi S, Yoshida T, Yagihashi S: Involvement of oxidative stress-induced DNA damage, endoplasmic reticulum stress, and autophagy deficits in the decline of β -cell mass in Japanese type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 査読有 2014;37:1966-1974

9. Nukada H, Baba M, Ogasawara S, McMorran

D, Mizukami H, Yagihashi S: Neuropathy in spontaneously hypertensive rat: an electrophysiological and histological study. *Muscle Nerve*, 査読有 (in press)

〔学会発表〕(計20件)

1. 額田 均、馬場正之、小笠原早織、水上浩哉、Denise McMorran、八木橋操六: 高血圧性末梢神経障害での細小血管症。第56回日本糖尿病学会、2013. 5.16、熊本

2. 額田 均、馬場正之、小笠原早織、水上浩哉、Denise McMorran、八木橋操六: 高血圧性末梢神経障害における細小血管症。第54回日本神経学会、2013. 5.19、東京

3. 額田 均、馬場正之、小笠原早織、水上浩哉、Denise McMorran、八木橋操六: SHR末梢神経の細小血管症。第36回日本高血圧学会、2013. 10.25、大阪

4. Nukada H, Pollock M. Cold injury to peripheral nerve. "Cryomedicine 2013", The 40th Annual Meeting of Japan Society for Low Temperature Medicine, 2013. 11.15、名古屋 (Korpan 賞受賞)

5. 額田 均、馬場正之、小笠原早織、水上浩哉、Denise McMorran、八木橋操六: 糖尿病性末梢神経障害に対する高血圧の影響: 高血圧自然発症ラット(SHR)での検討、第55回日本神経学会、博多、2014. 5.21、博多

6. 額田 均、馬場正之、小笠原早織、水上浩哉、Denise McMorran、八木橋操六: 糖尿病性末梢神経障害に対する高血圧の影響: 高血圧自然発症ラット(SHR)での検討、第57回日本糖尿病学会、2014. 5.23、大阪

7. 小松雅俊、山崎 宏、林 正徳、植村一貴、内山茂晴、池田修一、額田 均、加藤博之: 特発性後骨間神経麻痺における“くびれ”の病理像、第25回日本末梢神経学会、2014. 8.30、京都

8. 山元 浩治、尼子 雅敏、中谷 創、土原 豊一、額田 均、有野 浩司、吉原 愛雄、山本 頼綱、上野山 真紀、立花 正一、根本 孝一: 糖尿病治療薬エキセンディン 4 の神経損傷に対する有効性、第29回日本整形外科基礎学会、鹿児島、2014.10.8

9. 山元 浩治、尼子 雅敏、中谷 創、土原 豊一、額田 均、有野 浩司、吉原 愛雄、山本 頼綱、上野山 真紀、立花 正一、根本 孝一: 糖尿病治療薬エキセンディン 4 の末梢神経損傷に対する用量依存効果、第29回日本整形外科基礎学会、鹿児島、2014.10.9

10. Nukada H, Baba M, McMorran D, Yagihashi S: Hypertensive neuropathy in spontaneously hypertensive rat. 32nd World Congress of Internal Medicine, 2014.10.24、韓国・ソウル

11. 額田 均: 糖尿病と不眠症、第8回千葉市糖尿病と合併症・関連疾患を考える会、2014.11.19、千葉

12. 額田 均: 神経病理の基礎、信州大学整形外科上肢班セミナー、2015.3.23、松本

13 . 額田 均: 末梢神経と虚血、シンポジウム「末梢神経障害」、第 58 回日本手外科学会、2015.4.17、東京

14 . 小松雅俊、額田 均、内山茂晴、山崎宏、加藤博之: 特発性後骨間神経麻痺における“くびれ”の病理像、第 58 回日本手外科学会、2015.4.17、東京

15 . Naruse K, Nukada H, Kobayashi Y, Nakamura N, Hata M, Ozawa S, Himeno T, Kamiya H, Nakamura J, Tanaka Y, Matsubaba T: Transplantation of Dental Pulp Stem Cells Improves Sural Nerve Morphology in Long-term Diabetic Polyneuropathy. 75th Scientific Sessions, American Diabetic Association, 2015.6.7、米国・ボストン

16 . Hotta R, Nukada H, Yagihashi S: The effects of angiotensin II receptor blocker (ARB) on neuropathy in spontaneously hypertensive rats (SHR), NeuroDiab2015, 2015.9.11-13、デンマーク・エルシノーレ

17 . 堀田亮太郎、額田 均、八木橋操六: 高血圧自然発症ラット (SHR) 末梢神経障害に対する降圧剤の効果、第 26 回日本末梢神経学会、2015.9.18-19、松本

18 . 小松雅俊、額田 均、内山茂晴、林 正徳、山崎 宏、植村一貴、岩川紘子、加藤博之: 特発性後骨間神経麻痺における“くびれ”の病理学的検討、第 26 回日本末梢神経学会、2015.9.18-19、松本

19 . 堀田亮太郎、額田 均、八木橋操六: 高血圧自然発症ラット (SHR) 末梢神経障害に対する降圧剤の効果、第 38 回日本高血圧学会、2015.10.9-11、愛媛

20 . 安達祐介、小野信和、村松孝彦、下平祥貴、影山陽子、安東敏彦、額田 均、橋詰直孝: 高齢者における血液中アミノ酸のバイオマーカーとしての有用性検討、第 74 回日本公衆衛生学会、2015.11.4-6、長崎

〔図書〕(計 2 件)

1 . 額田 均: 糖尿病神経障害の成因 - 血流障害、糖尿病臨床のすべて: 糖尿病性神経障害、基礎から臨床のすべて。荒木栄一、中村二郎 (編) 中山書店、2013, pp99-101

2 . Nukada H: Ischemia and diabetic neuropathy. In: Handbook of Clinical Neurology: Diabetes and the Nervous System. Malik R, Zochodne D (eds), Elsevier, Edinburgh, 2014, pp469-88

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等:

<http://www.nukada.or.jp/>

6 . 研究組織

(1) 研究代表者

額田 均 (NUKADA, Hitoshi)

公益財団法人 額田医学生物学研究所
理事長

研究者番号: 20164642

(2) 研究分担者

八木橋 操六 (YAGIHASHI, Soroku)

弘前大学医学部特任教授

研究者番号: 40111231

(3) 連携研究者

馬場 正之 (BABA, Masayuki)

青森県立中央病院神経内科部長

研究者番号: 90106849

成瀬 桂子 (NARUSE, Keiko)

愛知学院大学医学部助教授

研究者番号: 30387576