

## 審査の結果の要旨

氏名：金 振 萬

本研究では、ストレプトゾトシン(Streptozotocin, STZ)により誘導された糖尿病疾患モデルラットにおいて、糖尿病の三大合併症の一つである神経障害に関わる坐骨神経の軸索輸送と神経内細小血管の形態学的変化を調べている。この神経障害では、神経の軸索輸送に障害を与えて輸送速度と量が減じ、軸索の萎縮とともに神経細胞と繊維の構造的変化が起こる。この神経障害の成因の一つには血管障害(細小血管基底膜の糖化、周細胞凝集、内皮細胞変性、透過性変化)が関与しており、血流低下、虚血性変化などの神経の栄養血管閉塞によると考えられる。銀杏葉抽出物(*Ginkgo biloba* extract, GBe)は、抗酸化力と多様な血液学的因子の改善作用を持ち、血行循環改善効果を有することが知られている。本研究はSTZ処理で誘導された糖尿病モデルラットの神経障害と血管障害に対するGBeの効果調べたもので、下記の結果を得ている。

1. STZにより誘導された糖尿病ラットは、正常ラットにくらべると坐骨神経系において遅い軸索輸送因子中のSlow component b(SCb, 主に $\beta$ -tubulinとactin)の速度と神経軸索の直径が有意に減少した。6週間GBeが投与された糖尿病ラットでもこの軸索輸送速度と神経軸索の直径が減少する傾向を示したが、正常ラットにくらべて有意差がなかった。また、糖尿病ラットより actinの速度が有意に増加していた。神経繊維密度は糖尿病ラット、GBe投与糖尿病ラットおよび正常ラット間で有意差がなかった。これら3群をまとめると軸索輸送因子の速度と軸索の直径には有意な相関があった。これより、STZで誘導された糖尿病ラットでは骨格系蛋白質(特にSCb)の軸索輸送が影響を受け、軸索の形成に損傷を受けると考えられる。
2. 糖尿病ラットは正常ラットとくらべて細小血管内径が有意に減少したが、GBe投与糖尿病ラットでは糖尿病ラットにくらべると有意に増加した。一方、3群間の細小血管密度には有意差がなかった。糖尿病ラットでは、内皮細胞の変性、周細胞の凝集、血管基底膜の肥厚による血管の内腔が著しく減少した。GBe投与糖尿病ラットではこの変化があまり大きくなかった。

3. 糖尿病ラットは正常ラットにくらべて血糖が有意に増加し、体重は有意に減少した。血液生化学に関しても、血中過酸化脂質、triglyceride、total protein、cholesterol、blood urea nitrogen、creatinineなどの量が有意に増加し、肝臓と腎臓の重量は有意に減少した。高血糖と血中過酸化脂質などが神経内細小血管の内皮細胞変性、周細胞凝集、血管基底膜肥厚などを起こして血管の内腔を減少させ、神経細胞内の酸素缺乏が誘発され、神経障害悪循環の始まりになる考えられている。GBe投与糖尿病ラットも正常ラットにくらべて血糖、体重とtriglycerideは有意に変化したが、他の血液生化学指標は有意差がなく、臓器重量にも有意差がなかった。また糖尿病ラットより血糖、体重とtriglycerideが有意に増加していた。GBeは、細小血管のみでなく糖代謝の改善にも効果が有ると推測される。

以上、本論文はSTZにより誘導された糖尿病ラットについて、損傷を示した坐骨神経系の軸索輸送、細小血管の形態学的変化などに対して6週間GBeを投与した結果を調べたものである。病症は完全に正常の水準には戻らなかったが、血糖、血中過酸化脂質などと神経内細小血管の損傷の改善が示された。この効果が軸索輸送の損傷による神経の構造変化の抑制に働らく可能性が考えられる。

以上のように、本研究ではGBeの糖尿病に対する効果の可能性を実験条件の限界と共に示したものであり、糖尿病の機序と治療に関して新しい知見を提供するもので、学位の授与に値するものと認められる。