

主 論 文 要 旨

| | | | | |
|---|-------|---|-----|---------|
| 報告番号 | ① 乙 第 | 号 | 氏 名 | 鈴 木 将 貴 |
| 主 論 文 題 名 | | | | |
| Type 1 diabetes mellitus in mice increases hippocampal D-serine in the acute phase after streptozotocin injection (ストレプトゾトシン投与1型糖尿病モデルマウスにおける急性期の海馬中D-セリンの増加) | | | | |
| (内容の要旨) | | | | |
| <p>糖尿病は様々な器官の機能低下をもたらす原因となるが、1型糖尿病患者には認知・学習・記憶能力の低下が観察される。糖尿病モデル動物の検討により記憶・学習を司る海馬のグルコース代謝異常や神経伝達物質の調節異常が報告されている。中枢神経系の神経伝達のうち主要な興奮性神経伝達物質はグルタミン酸であるが、N-Methyl-D-Aspartate型グルタミン酸受容体 (NMDAR) はD-セリンの結合が必須であり、D-セリンの調節が海馬の機能の制御に重要であると考えられる。しかし、これまでの糖尿病における中枢神経機能障害についてD-セリンの関連性は全く検討されていない。本研究ではストレプトゾトシン (STZ) 誘発性糖尿病モデルマウスの海馬中D-セリンを測定し、糖尿病における中枢神経機能障害とD-セリンの関連性を検討した。</p> <p>STZ単回投与により作出した1型糖尿病モデルマウスの海馬中D-セリンを測定したところ、投与1週間後で優位なD-セリンの増加を認め、時間経過とともに正常レベルまで低下することを明らかにした。</p> <p>D-セリンの増加の原因を明らかにするために、D-セリン合成酵素であるserine racemase (Srr) の発現を解析した。STZ投与後1週間のマウス海馬においてSrrの発現はmRNAレベルおよびタンパク質レベルで差異は認められず、免疫組織化学による検討でも変化は観察されなかった。また、D-セリンの合成基質L-セリンの量についても優位差は認められなかった。一方でD-セリン分解酵素D-amino acid oxidase (Dao) の活性を測定したところ、海馬ではDao活性が検出できなかった。</p> <p>STZ投与による海馬中D-セリンの増加は血液に由来する可能性を検討するために、血清中D-セリン量を測定したが変化は認められなかった。海馬中D-セリンの増加は皮下埋め込み型インスリン徐放剤の投与により抑制されたことから、糖尿病の病態由来の現象であると考えられる。</p> <p>STZ投与後のD-セリンが結合するNMDAR-NR1サブユニット及びグルタミン酸結合部位を持つNR2Bの発現発現を確認したところ、投与1週間後では変化が認められず、24週間後ではNR2Bのみ発現低下が認められた。</p> <p>今回の検討で明らかにされた糖尿病発症急性期における海馬中D-セリンの増加は、インスリンの投与により抑制されること、Srrの発現に変化が見られないこと、マウス海馬にはDao活性はほとんど見られないこと、小脳及び血清中のD-セリンに変化が見られないことから、血糖値に依存したSrr活性の変化が原因である可能性が考えられる。しかしながらin vitroの検討で神経細胞によるD-セリンの合成は培地中グルコース濃度に依存しないことを明らかにしていることから、インスリンシグナルなど他のシグナル伝達系がD-セリン合成能に影響を与えた可能性がある。</p> <p>今回の検討ではD-セリン増加の詳細なメカニズムの解明には至らなかったが、糖代謝の異常によりD-セリンの合成量が増加する可能性が見出されたことから、今後更に糖代謝とD-セリン合成の関連性を検討する必要がある。</p> | | | | |