

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	① 乙 第 号	氏 名	吳 昊
論文審査担当者	主 査 整形外科学	松 本 守 雄	
解剖学	仲 嶋 一 範	解剖学	松 尾 光 一
内科学	伊 藤 裕		
学力確認担当者：		審査委員長：仲嶋 一範	試問日：平成28年 1月 7日
(論文審査の要旨)			
<p>論文題名：Hyperglycemia Promotes Schwann Cell De-differentiation and De-myelination via Sorbitol Accumulation and Igf1 Protein Down-regulation (高血糖はソルビトールの蓄積とIgf1の発現低下によってSchwann細胞の脱分化と脱髄を誘導する)</p>			
<p>本研究では、糖尿病（高血糖状態）におけるシュワン細胞の分化状態と末梢神経の髄鞘および機能の変化を解析した。<i>In vitro</i>においては、高血糖状態ではソルビトールの蓄積やインシュリン様成長因子（<i>Igf1</i>）の発現低下から、シュワン細胞は脱分化し未分化状態となることを確認した。脱分化が起きたシュワン細胞にアルドース還元阻害剤（ARI）を投与するとシュワン細胞の再分化がみられた。糖尿病モデルマウスでは、シュワン細胞の分化度および神経伝導速度と運動能力の低下が観察され、ARIを投与するとこれらの回復がみられた。シュワン細胞の培養系においてビタミンDを投与すると<i>Igf1</i>の発現上昇を伴うシュワン細胞の再分化誘導あるいは脱分化抑制がみられ、神経機能回復に寄与すると考えられた。</p>			
<p>審査では、まずARI投与によるソルビトール低下がシュワン細胞の再分化を誘導したことを立証できるか問われたが、今回はARI投与以外の方法で直接細胞内ソルビトール濃度変化を誘導できておらず、ソルビトールによる直接的なシュワン細胞分化への作用については立証できていないこと、また、現時点ではARI以外に直接細胞内ソルビトール濃度を低下させる方法がなく、実験手法的に限界があると回答された。ソルビトールが上昇すると、<i>Igf1</i>が低下するのはなぜか、その経路にビタミンDは特異的に作用しているのか問われた。今回の結果ではソルビトールが蓄積することによりシュワン細胞が脱分化をおこすこと、脱分化状態になるとシュワン細胞における<i>Igf1</i>の発現量が低下すること、ソルビトール蓄積による脱分化によりシュワン細胞が未分化状態となった結果、<i>Igf1</i>が低下したと考えていること、また、この経路とビタミンDは独立したものと考えていることが回答された。また、ビタミンDがシュワン細胞において、ソルビトールの蓄積を変化させることなく<i>Igf1</i>の発現を上昇させることを見いだしており、この反応はビタミンD受容体を介した直接作用の可能性もあるが、現時点では<i>Igf1</i>の発現調節領域にビタミンD受容体の結合サイトは同定できていないと回答された。他の<i>Igf1</i>低下の病態に対してビタミンDが治療的な効果を発揮するか、という質問に対し、現時点で渉猟した範囲ではそのような論文は発表されていないと回答された。シュワン細胞の分化度によって<i>Igf1</i>の発現量が変化するのか、という質問に対し、シュワン細胞における<i>Igf1</i>の発現は分化とともに上昇することを認め、また、ミエリン化したシュワン細胞では<i>Igf1</i>の発現が高いため、シュワン細胞の分化が進行すると<i>Igf1</i>の発現が上昇すると思われる、と回答された。I型糖尿病モデルの末梢神経の電子顕微鏡の所見について問われた。今回は、II型糖尿病モデルの解析で脱髄性変化と、ARIあるいはビタミンD投与によるその回復を認めたため、II型糖尿病の所見のみを示したこと、またI型糖尿病モデルの解析については、今回は実施していないと回答された。</p>			
<p>以上のように、本研究は検討すべき課題が残されているものの、高グルコース条件によるシュワン細胞の脱分化と末梢神経の脱髄および機能障害、またそれらのARIとビタミンDによる回復効果を示した点で、基礎的・臨床的に有意義な研究であると評価された。</p>			