

要 約

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	吳	昊
主 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)					
(内 容 の 要 旨)					
<p>日本整形外科学会の全国調査によると、大腿骨頸部/転子部骨折の原因は、転倒が最も多いと報告されており、転倒を防止することが骨折を予防することにつながると考えられる。糖尿病性神経障害は、多くの疫学的調査の結果から糖尿病合併症の中で最も高頻度に認められることが明らかになっているが、自覚症状に乏しく、その臨床的意義は軽視されやすい。糖尿病性神経障害は、高血糖が持続することにより神経が変性し、神経を栄養する毛細血管の障害で血流が低下することなどで生じる。その症状は、まず末梢の感覚神経から障害が現れ、痺れや痛みなどの知覚異常としてみられる。さらに進行すると運動神経にも障害が現れ、神経麻痺に陥り、転倒しやすくなる。しかし、その詳細なメカニズムは不明である。そこで本研究では、高血糖による神経障害の発症機構を解明し、その制御法を開発することを目的とする。</p> <p>本研究では神経伝導速度を制御するSchwann細胞に着目して解析を行った。<i>in vitro</i>では、Schwann細胞株IMS-32とマウスの坐骨神経の器官培養で、<i>in vivo</i>では、糖尿病のモデルマウスを用いて、アルドース還元酵素阻害剤とビタミンDを投与して、解析を行った。高血糖状態でのアルドース還元酵素の活性化をソルビトールの蓄積で評価した。Schwann細胞分化は分化マーカーとしてMAG、MBP、P0、未分化マーカーとしてP75の発現で評価した。</p> <p><i>in vitro</i>では、高グルコース条件において、シュワン細胞にソルビトールの蓄積を認め、この際、MAG、MBP、P0の発現低下とP75の発現上昇を認め、Schwann細胞の脱分化が起きていると考えられた。このSchwann細胞の脱分化はアルドース還元酵素阻害剤、ビタミンDの投与で回復した。<i>in vivo</i>でも、糖尿病モデルマウスの坐骨神経にソルビトールの蓄積を認め、<i>in vitro</i>と同様に、シュワン細胞の脱分化が観察され、アルドース還元酵素阻害剤、あるいはビタミンDの投与で回復した。</p> <p>神経伝導速度と運動能力が低下した糖尿病モデルマウスはアルドース還元酵素阻害剤、もしくはビタミンDの投与によるシュワン細胞の再分化に伴い、神経伝導速度と運動能力の回復がみられた。</p> <p>以上のことから糖尿病などの高グルコース条件下では、ソルビトールの蓄積からSchwann細胞の脱分化をきたし、神経伝導速度と運動能力の低下をきたしていると考えられた。</p>					