

学位請求論文の内容の要旨

論文提出者氏名	病態制御科学領域 病態病理学教育研究分野 氏名 遅野井 祥
(論文題目) Increased Oxidative Stress Underlies Abnormal Pain Threshold in a Normoglycemic Japanese Population (正常域血糖値の日本人集団における酸化ストレスの亢進と痛み閾値の異常の関連について)	
(内容の要旨) 【背景】 酸化ストレス (OS) の亢進は糖尿病性神経障害 (DPN) における主要な細胞障害機序である。DPN においては末梢神経系のあらゆる神経線維が障害され、A δ および C 線維の障害によって小径線維ニューロパチー (SFN) を合併する。SFN は境界型糖尿病でも発症し、また、完成した神経障害に対する治療の有効性は限定的であることから、早期介入による発症および進展の抑制が重要である。SFN の診断には非侵襲的かつ簡便な方法として Pain-threshold in intraepidermal nerve terminal (PINT) 検査による痛み閾値の評価が有用である。これまでに糖尿病、境界型糖尿病状態の糖代謝異常が PINT 値の上昇のリスクとなることが報告されており、その神経障害機序として OS や炎症の関与が指摘されている。しかしながら、明らかな糖代謝異常を有さない正常域血糖値の状態においても OS や炎症が PINT 値の上昇に関与するのかどうかは未だに明らかになっていない。 【目的】 正常域血糖値の日本人集団における PINT 値と、OS と炎症を含む DPN の病態機序に関わる臨床パラメーターとの相関を解析した。また、同一集団において OS の亢進に関わる因子を同定することを目的とした。 【方法】 いわき健康増進プロジェクト (2017 年) において、全参加者に PINT 検査を施行した。検査には PNS-7000 (日本光電) を使用し、検査電極として小径神経を特異的に刺激する NM-983W を使用した。生活習慣病、糖尿病性神経障害の病態に関与する生化学的検査項目、アキレス腱反射 (ATR) 減弱を含む身体所見を抽出して PINT 値との相関を評価した。統計解析には JMP version 10.0.4、Stat View version 5.0.1 を使用した。 【結果】 全参加者 1073 名のうち、空腹時高血糖 (IFG) (空腹時血糖値 (FBG) 110-125 mg/dl) と糖尿病 (FBG 126 mg/dl 以上あるいは HbA1c 6.5% 以上) を示す者、および空腹時低血糖 (FBG 63 mg/dl 未満) を示す者を除外した正常域血糖値群 894 名 (男性 352 名、女性 542 名) を解析の対象とした。一部の評価項目では比較対象として IFG 群 55 名を解析に追加した。OS は尿中 8-OHdG (8-OH) により評価し、正常域血糖値群を 8-OHdG low (L-8OH、n = 295) (8-OH < 7.0 ng/mg \cdot Cr)、intermediate (I-8OH、n = 471) (8-OH 7.0-13.0 ng/mg \cdot Cr)、high (H-8OH、n = 128) (8-OH > 13.0 ng/mg \cdot Cr) に分類した。PINT 値は単回帰分析において、年齢、BMI、ウエスト周囲長、FBG、HbA1c、収縮期血圧、8-OH、高血圧の既往、ATR 減弱と有意な相関を示した。複数因子で調整した重回帰分析においても HbA1c、8-OH は有意な正の相関を示した。L-8OH 群に対する I-、H-8OH 群における PINT 値上昇 (0.20 mA 以上) のリスクをロジスティック回	

帰分析により解析した。H-8OH 群は L-8OH 群と比して PINT 値上昇のリスクが有意に高く、複数因子で調節してもそのリスク上昇は有意であった。8-OH は、単回帰分析において性別、年齢、体重、ウエスト周囲長、FBG、HbA1c 等と有意な相関を示した。複数因子で調節した重回帰分析においては年齢、体重、ウエスト周囲長、HbA1c と有意な相関を示した。DPN に関連する臨床パラメーターについて各 8-OHdG 群、IFG 群の各平均値を One-Way ANOVA により比較した。8-OHdG 値は H-8OH 群において IFG 群と比して有意に高値であった。PINT 値は H-8OH 群において L-、I-8OH 群と比して有意に高値であり、IFG 群とは同等であった。年齢、FBG、HbA1c は H-8OH 群において L-、I-8OH 群と比して有意に高値であり、IFG 群は H-8OH 群よりも有意に高値であった。一方、体重は H-8OH 群において L-8OH 群、I-8OH 群と比して有意に低値であったが、IFG 群においては他群と比して有意に高値であった。既知の炎症関連因子である高感度 C-reactive protein (CRP)、血中 LPS-binding protein (LBP) について、各 8-OHdG 群間に有意差は認めなかったが、IFG 群では他群と比して有意に高値であった。

【考察】

本研究により、正常域血糖値群においても H-8OH 群では PINT 値が上昇しており、SFN を発症するリスクが高まる可能性が示された。H-8OH 群においては FBG、HbA1c が正常域でありながらも有意に上昇しており、僅かな糖代謝異常でも OS が亢進する可能性がある。一方、H-8OH 群は IFG 群と比して糖代謝異常が軽度であるものの、尿中 8-OHdG 値は有意に高値であることから、H-8OH 群における OS の亢進には糖代謝異常とは異なる要因が関与している可能性が示唆される。また、OS、炎症は SFN の主要な原因と考えられるが、H-8OH 群では IFG 群とは異なり炎症関連因子の上昇を認めなかった。したがって、OS は炎症より早期の段階から SFN の病態に関与しており、OS の制御は SFN の早期介入に有用である可能性が考えられた。

【結論】

尿中 8-OHdG 濃度が高い患者は SFN 発症リスクが高く、たとえ糖代謝障害が軽微なものであっても、早期の介入が必要である可能性が示された。