

論文審査の要旨(甲)

申請者領域・分野 氏名	腫瘍制御科学領域 腫瘍標的分子制御学教育研究分野 氏名 高橋 和久
指導教授氏名	水上 浩哉
論文審査担当者	主 査 富山 誠彦 副 査 伊東 健 副 査 鬼島 宏
(論文題目) Inhibitory effects of xanthine oxidase inhibitor, topiroxostat, on development of neuropathy in db/db mice. (肥満 2 型糖尿病 db/db マウスにおけるキサンチン酸化酵素阻害薬トピロキソスタットの糖尿病性神経障害抑制効果について)	
<p>(論文審査の要旨)</p> <p>糖尿病性末梢神経障害 (DPN) の病態に炎症と酸化ストレスが関与している。近年、末梢神経内マクロファージ (PNM) の極性化調節が DPN の有望な治療標的として注目されている。キサンチンオキシダーゼ (XO) の活性化は酸化ストレスを増強し、マクロファージを活性化するため、XO 阻害薬には DPN の発症を抑制する可能性が示唆されているが、そのメカニズムはわかっていない。本研究では、XO 阻害薬トピロキソスタットを肥満 2 型糖尿病 db/db マウスに投与し、DPN への抑制効果と PNM の極性化について検討した。</p> <p>【方法】XO に曝露した培養マクロファージ細胞 (RAW264.7) の活性化と後根神経細胞神経突起の進展を評価した。次に、5 週齢の db/db マウスへ、トピロキソスタットを 4 週ないしは 8 週投与し、伝導速度、痛覚、皮膚と坐骨神経の病理を評価した。さらには、炎症と酸化ストレスに関係する mRNA を坐骨神経で検討した。</p> <p>【結果】トピロキソスタットへの曝露は、培養マクロファージ細胞の活性化及び PNM の炎症性マクロファージへの極性化を抑制し、XO によって誘発される神経突起の伸長の低下を抑制した。トピロキソスタット投与は耐糖能に影響を与えることなく、db/db マウスに見られた末梢神経伝導速度の低下、痛覚の低下、表皮内神経密度の低下を改善した。これらの DPN 予防効果は、末梢神経へのマクロファージ浸潤、サイトカイン産生や坐骨神経での酸化ストレスへの抑制と、血清キサンチン酸化還元酵素活性の低下と関連していた。</p> <p>以上の結果より、トピロキソスタットは 2 型糖尿病モデルマウスにおける DPN の発症に対して抑制的に働くことが示された。その機序として、トピロキソスタットは、炎症性 PNM への活性化を抑制し、酸化ストレス障害も抑制することが示唆された。</p> <p>本研究は DPN の予防法の開発に繋がる臨床上重要な研究であり、学位授与に値する。</p>	
公表雑誌等名	Neurobiology of Disease 155(2021) 105392