



Methylglyoxal (MG) and cerebro-renal interaction: does long-term orally administered MG cause cognitive impairment in normal Sprague-Dawley rats?

メタデータ	言語: English 出版者: 公開日: 2017-07-19 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 渡邊, 公雄 メールアドレス: 所属:
URL	https://fmu.repo.nii.ac.jp/records/2000094

論 文 内 容 要 旨

しめい 氏名	わた なべ きみ お 渡 邊 公 雄
学位論文題名	Methylglyoxal (MG) and cerebro-renal interaction: Does long-term orally administered MG cause cognitive impairment in normal Sprague-Dawley rats? (メチルグリオキサールと脳腎連関：腎機能正常 Sprague-Dawley ラットに対するメチルグリオキサール長期経口投与は認知機能障害を惹起するか)
背景と目的：メチルグリオキサール (MG) は、尿毒症物質のひとつであり、高い反応性を有する蛋白結合型の α-ジカルボニル化合物である。近年の大規模臨床研究において、腎機能障害と認知症の関連が明らかにされた。培養細胞系の実験においては MG と認知機能障害または海馬神経細胞障害の関連が示唆されているが、MG が生体内で認知機能障害の直接的な原因となるかを示すものではなく、その機序も明らかではない。そこで、我々は尿毒症物質の MG が認知機能障害の直接的原因であるかどうかを動物実験により検証することとした。 方法：8 週齢のオス、Sprague-Dawley (SD) ラットを、コントロール (n=9)、MG 投与群 (n=10) の 2 群に振り分け、12 月齢まで継続して飼育した。MG は 0.5% 溶解液を作成し、自由飲水で投与した。認知機能は 2 種類の行動実験：(1) 物体探索試験、(2) 8 方向放射状迷路試験により、成長期 (4~6 か月齢) と成長後期 (7~12 か月齢) の 2 回評価を行った。サンプルは、尿、血液、腎組織および脳を採取した。 結果：血中 MG 濃度は、MG 投与群で有意に上昇した (コントロール vs. MG 投与群, 495.8 ± 38.1 vs. 244.8 ± 28.2 nM; $p < 0.001$)。行動実験では、2 群間で成長期と成長後期のいずれにおいても差は認めなかった。海馬 (CA1 および CA3 領域) および大脳皮質領域での組織障害も認めなかった。酸化ストレスマーカーである 8-ヒドロキシ-2'-デオキシグアノシンとマロンジアルデヒドは、成長期と成長後期において 2 群間での差は見られなかったが、抗酸化マーカーである、グルタチオンペルオキシダーゼ (GPx) とスーパーオキシドディスムターゼ (SOD) 活性は、MG 投与群で上昇を認めた (腎 GPx 活性：コントロール vs MG 投与群, 5.1 ± 0.4 vs. 3.6 ± 0.4 mU/mg; $p = 0.034$、腎 SOD 活性：コントロール vs MG 投与群, 6.3 ± 0.9 vs. 3.7 ± 0.9 U/mL/mg; $p = 0.069$)。 結論：腎機能正常 SD ラットに対して、MG の長期間経口投与を行い、MG 血中濃度を腎不全レベルまで上昇させたが、認知機能障害は惹起されなかった。この原因として、本実験により投与された MG が生体内で抗酸化系を賦活化したためと考えられた。MG の病因的意義を検証するうえで、抗酸化系が障害されている病態における検討がさらに必要である。	

※日本語で記載すること。1200字以内にまとめること。

学位論文審査結果報告書

平成 26 年 1 月 7 日

大学院医学研究科長様

下記のとおり学位論文の審査を終了したので報告いたします。

審査結果要旨

氏 名 渡邊 公雄

学位論文名

Methylglyoxal (MG) and cerebro-renal interaction: Does long-term orally administered MG cause cognitive impairment in normal Sprague-Dawley rats? (メチルグリオキサールと脳腎関連：腎機能正常 Sprague-Dawley ラットに対するメチルグリオキサール長期経口投与は認知機能障害を惹起するか)

近年の大規模臨床研究において、腎機能障害と認知症の関連が明らかにされている。尿毒症物質のひとつであるメチルグリオキサール (MG) は、高い反応性を有する蛋白結合型の α -ジカルボニル化合物であり、尿症患者における認知機能障害への関連が示唆されている。また、培養細胞系の実験において、MG が海馬神経細胞を障害することが示されている。しかし、MG が生体内で認知機能障害の直接的な原因となるかは明らかではない。本研究は、Sprague-Dawley (SD) ラットを用い、経口的に投与された MG が認知機能に影響を与えるか否かを、行動試験 (物体探索試験と 8 方向放射状迷路試験) と病理組織学的検査により検討したものである。その結果、経口投与により、血中 MG 濃度は、コントロール群に比較して MG 投与群で有意に上昇した。行動実験では、2 群間で成長期と成長後期のいずれにおいても明らかな影響を認めなかった。病理組織学的検索では、海馬 (CA1 および CA3 領域) および大脳皮質領域での組織障害を認めなかった。酸化ストレスマーカーは 2 群間で差を認めなかったが、抗酸化マーカーは、MG 投与群で上昇を認めた。以上より、申請者は、腎機能正常 SD ラットに対する MG の長期間経口投与は、MG 血中濃度を腎不全レベルまで上昇させたが、認知機能に対し明らかな影響を与えなかった理由として、抗酸化系が賦活され酸化ストレスが低減されたためと推測した。したがって、今後は抗酸化系が障害されたモデルにおける検討が必要であると結論している。

本研究は、外因性の MG が認知機能障害を起こし得るか否かを検討したもので、結果は否定的であったが、尿毒症による認知機能障害の発症メカニズムを知るうえで意義がある。研究は独自性が高く、方法は科学的であり、申請者自身が実施したものである。したがって、本研究論文は学位論文に値すると全員一致で判定した。

論文審査委員 主査 細矢 光亮

副査 矢部 博興

副査 小、羽、俊輔