

氏 名 (本籍) おい かわ しん いち
及 川 眞 一

学 位 の 種 類 医 学 博 士

学 位 記 番 号 医 第 1 4 4 0 号

学 位 授 与 年 月 日 昭 和 5 7 年 9 月 8 日

学 位 授 与 の 要 件 学 位 規 則 第 5 条 第 2 項 該 当

最 終 学 歴 昭 和 4 8 年 3 月
東 北 大 学 医 学 部 医 学 科 卒 業

学 位 論 文 題 目 毛 細 血 管 基 底 膜 肥 厚 に 対 す る 成 長 ホ ル モ ン お
よ び 腓 エ ラ ス タ ー ゼ の 影 響

(主 査)

論 文 審 査 委 員 教 授 後 藤 由 夫 教 授 涌 井 昭

教 授 吉 永 馨

論 文 内 容 要 旨

I. 緒 言

糖尿病性細小血管障害の組織学的特徴として毛細血管基底膜肥厚が電顕的に検討され報告されている。この血管合併症の発症進展には多くの因子が関与すると考えられ、成長ホルモンもその一因であろうと考えられている。しかしその直接作用により細小血管障害が進展、増悪するとの報告はみられない。本研究では成長ホルモンの血管障害に対する直接作用を検討するため、これを正常およびアロキサン糖尿病ラットの背部に皮内注射し、注射部位の皮膚毛細血管基底膜の肥厚におよぼす影響を検討した。また防禦因子として抗動脈硬化作用を有すと言われる隣エラスターゼをとりあげ、これを後藤、柿崎らの自然発症糖尿病ラットに筋注し、腎糸球体基底膜肥厚に対する影響を検討した。

II. 方 法

毛細血管基底膜肥厚に対する成長ホルモンの直接作用をみる実験では、8週令のWistar系・雄の正常ラット(NR, n=6)とアロキサン糖尿病ラット(DR-1, n=6)を用いた。実験開始前にラット背部にて皮膚生検を行い、その後生食および各濃度(0.5, 2, 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$)のヒト成長ホルモン(HGH) 0.1mlを各ラット背部のそれぞれ異った4ヶ所に、28日間毎日、同一部位に皮内注射した。29日目に各注射部位と先に生検した隣接部位の計5ヶ所より皮膚生検を行い、電顕試料を作製して皮膚毛細血管基底膜の厚さ(CBMW)を測定した。またHGH作用の特異性をみるため他のアロキサン糖尿病ラット(DR-2, n=6)を用い、実験開始前の皮膚生検後、0.1mlの生食と10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の濃度のHGH、ヒトアルブミン、ヒト閉経後ゴナドトロピン(HMG)、ヒトガンマグロブリン溶液0.1mlを各ラットの背部のそれぞれ異った5ヶ所に、28日間毎日皮内注射した。29日目に各注射部位と先に生検した隣接部位の計6ヶ所より皮膚生検し、電顕的検索に供した。一方隣エラスターゼ作用の検討では、後藤、柿崎らの作成した第13代自然発症糖尿病ラット(SDR)雄より同腹仔を選び、生食投与(0.5 ml/kg体重; n=4)とエラスターゼ投与(5mg/体重; n=5)の2群に分け、これらの筋注を30日間毎日行い、各ラットの腎糸球体基底膜の厚さ(RGBMW)を電顕的に検討した。

III. 結 果

実験前のCBMWはNRで $811 \pm 41 \text{ \AA}$ (M \pm SE), DR-1で $828 \pm 14 \text{ \AA}$ と両群に差を

認めなかった。実験後にはNRの非注射部位 ($866 \pm 39 \text{ \AA}$) 生食注射部位 ($973 \pm 26 \text{ \AA}$) HGH $0.5 \mu\text{g/ml}$ 注射部位 ($1,000 \pm 30 \text{ \AA}$) $2 \mu\text{g/ml}$ 注射部位 ($982 \pm 28 \text{ \AA}$) $10 \mu\text{g/ml}$ 注射部位 ($1,134 \pm 23 \text{ \AA}$) に比しDR-1の各部位 (それぞれ 972 ± 24 , $1,047 \pm 14$, $1,098 \pm 20$, $1,118 \pm 23$, $1,276 \pm 24 \text{ \AA}$) では有意 ($p < 0.05 \sim 0.001$) に肥厚していた。実験前のCBMWと実験後の各生検部位のCBMWとの差をとり増加高として検討すると、NRでは非注射部位の増加高 ($55 \pm 28 \text{ \AA}$) に比し、生食 ($162 \pm 35 \text{ \AA}$)、HGH $0.5 \mu\text{g/ml}$ ($189 \pm 49 \text{ \AA}$) $10 \mu\text{g/ml}$ ($323 \pm 38 \text{ \AA}$) 注射部位で有意 ($p < 0.05 \sim 0.001$) な差を認めたが、HGH $2 \mu\text{g/ml}$ 注射部位 ($171 \pm 46 \text{ \AA}$) では差を認めなかった。DR-1では非注射部位の増加高 ($144 \pm 32 \text{ \AA}$) に対し、生食注射部位 ($220 \pm 22 \text{ \AA}$) で差を認めなかったが、各濃度のHGH注射部位 (それぞれ 270 ± 21 , 294 ± 24 , $484 \pm 34 \text{ \AA}$) で有意 ($p < 0.01 \sim 0.001$) な肥厚を認め、濃度依存性である傾向を認めた。DR-2を用いHGH作用の特異性を検討した成績では、実験前のCBMW ($833 \pm 37 \text{ \AA}$) と実験後の各生検部位のCBMWとの差をとり検討した。非注射部位におけるCBMWの増加高は $139 \pm 24 \text{ \AA}$ であり、生食 ($143 \pm 51 \text{ \AA}$) アルブミン ($131 \pm 32 \text{ \AA}$) HMH ($187 \pm 62 \text{ \AA}$) グロブリン ($225 \pm 55 \text{ \AA}$) の各注射部位との間には有意差を認めなかったが、HGH注射部位では $518 \pm 49 \text{ \AA}$ の増加を認め有意 ($p < 0.001$) に肥厚していた。腓エラスターゼの毛細血管基底膜肥厚におよぼす影響をみた成績では生食群のRGBMW $2285 \pm 13 \text{ \AA}$ (M \pm SE) に対しエラスターゼ群では $2022 \pm 5 \text{ \AA}$ でありエラスターゼ投与によりSDRの腎系球体基底膜肥厚は有意 ($p < 0.001$) に抑制されていた。

IV. 考 按

本実験より糖尿病性細小血管障害の特徴としてみられる毛細血管基底膜肥厚に対する増悪因子として成長ホルモンがその一因となり、直接的かつ特異的に作用することが示された。またこの作用は糖尿病ラットでより強く、濃度依存性である可能性も示された。Albertiらは糖尿病時における成長ホルモンの基膜肥厚におよぼす影響の可能性として、基底膜合成に関与するリポゾームが成長ホルモンにより賦活化され、基底膜合成酵素活性が増加するであろうと推定している。

本成績はこのような作用によるものと考えられる。一方、腓エラスターゼの投与によりSDRの腎系球体基底膜肥厚が有意に抑制されたことから、エラスターゼは防禦因子となり得る可能性が示された。この機序はなお不明であるが、エラスターゼにはエラスチン分解作用のみではなくコラーゲン分解作用も有することが考えられた。以上のごとくその治療に際しては糖尿病という代謝異常を是正すると共に、成長ホルモン分泌の抑制やエラスターゼの臨床応用などが考慮されるべきであろう。

審査結果の要旨

及川 眞一

糖尿病では毛細血管基底膜の肥厚が起こるが、これには成長ホルモンの関与が考えられているがその証明はない。またこの基底膜肥厚を阻止する方法は知られていない。この研究はこの2つの問題を解明するために行ったものである。

成長ホルモンの直接的作用をみる実験としてはWistar系正常ラットとアロキササン糖尿病ラットを用い、その背部皮内に生食水およびヒト成長ホルモン0.2, 2, 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$, ヒトアルブミン, ヒト閉経後ゴナドトロピン, ヒトガンマグロブリン溶液を毎日0.1ml ずつ28日間皮内注射した。29日目に各注射部位と隣接部位より皮膚生検し、電顕的に基底膜を計測した。また基底膜肥厚の阻止には後藤・柿崎の自然発症糖尿病ラットと同腹仔の雄ラットを2群に分け、一方には生食水、他方には腓エラスターゼ体重kg当り5mgを毎日30日間筋注し、その後屠殺して腎系球体毛細血管基底膜の厚さを電顕的に計測し比較した。これらの実験によれば、アロキササン糖尿病ラットでは成長ホルモン注射部位の毛細血管基底膜は対照群に較べて有意に肥厚し、しかも濃度依存性の傾向が認められた。また自然発症糖尿病ラットではエラスターゼ投与群で糸球体毛細血管基底膜肥厚の阻止が認められた。これらの成績より著者は、糖尿病性血管障害の発生には成長ホルモンが関与し、また基底膜肥厚の防止には腓エラスターゼが有効であると結論している。

この研究は糖尿病性血管合併症の発生機構と治療について重要な示唆を与えるものであり学位授与に値する。