

氏 名 (本籍)	しよ 蕭	えん 延	ちゆう 仲
学 位 の 種 類	医	学	博 士
学 位 記 番 号	医	第	1 8 4 5 号
学位授与年月日	昭和 6 2 年 2 月 2 5 日		
学位授与の要件	学位規則第 5 条第 2 項該当		
最 終 学 歴	1 9 7 4 年 9 月 中国 (台湾) , 中国医学院医学系卒業		
学位論文題目	自然発症糖尿病モデル B B ラット, G K (後藤一 柿崎) ラット各種負荷実験における心筋細胞の病 理学的変化		

(主 査)

論文審査委員 教授 後 藤 由 夫 教授 山 本 敏 行

教授 笹 野 伸 昭

論文内容要旨

糖尿病は臨床的にも、実験的にも明らかな毛細血管障害を認めなくても心機能の低下、心筋の変性などが認められる。糖尿病代謝異常に基づく形態異常が報告され、糖尿病性心筋症の概念が生まれてきた。我々は、BBラット、GKラットの各種負荷実験における心筋への影響を超微形態学的に検討した。

材料及び方法

実験Ⅰ — BBラットはTes-Tapeで尿糖陽性(+)をもって糖尿病発症とした。中等高血糖を維持するため、直ちにレンテインスリン(2単位/日)を連日皮下注射し、糖尿病罹病期間による影響をみるため、糖尿病発症後8週間と16週間飼育した雄ラットを実験に用いた(以下短期罹病BBと長期罹病BB)。GKラットは生後18週令と48週令の雄ラットを用いた(以下短期罹病GKと長期罹病GK)。正常な対照は全て雄ラットで14週令と28週令のものを用いた(以下短期正常対照と長期正常対照)。実験Ⅱ — 5週令雄GKラットあるいは正常Wistarラットに68%蔗糖食を与え21週間飼育した(以下GK-Sとcontrol-S)。対照群としては5週令雄GKラットと正常Wistarラットにラット標準食を与え21週間飼育したものを用いた(以下GK-CEZとcontrol-CEZ)。形態学的観察 — 光顕用には10%中性ホルマリン固定液で固定後、脱水、パラフィン包埋した。染色はヘマトキシリン・エオシン染色とエラスチカ・マッソン染色で検討した。電顕用には2.5%グルタルアルデヒド(pH7.3)を灌流して固定した。1%オスミウム溶液(pH7.3)で後固定し、型の如く脱水を行ってエポキシに包埋した。鉛二重染色を行って電子顕微鏡で観察・撮影・検討した。心筋細胞組織計測方法はPageらの方法に準じ心筋細胞内小器官の体積密度を測定した。統計処理はStudent's t-testによった。

成 績

実験Ⅰ — 電顕像：短期罹病BBでは局所的に筋原線維の喪失、ミトコンドリアの浮腫と多数のグリコゲンと脂肪滴の出現が認められた。長期罹病BBではさらに広範囲の筋原線維の喪失、濃縮帯の形成、ミトコンドリアの破壊、T-細管と筋小胞体の拡張、ミエリン様物の形成と接着野の浮腫が認められ、短期罹病BBよりも形態異常が著明であった。GKラットでは長期に飼育した心筋でミトコンドリアの密集を認めたがBBラットに比べその形態異常は量的にも質的にも軽度であった。形態計測：筋原線維の体積密度は短期正常対照で 56.2 ± 2.5 に比し、短期罹病BBでは 51.4 ± 2.1 と有意の減少が認められた。長期正常で 55.4 ± 2.0 に比し、長期罹病BBでは

39.5±4.2 で有意の減少は認められた。ミトコンドリアの体積密度は長期正常で 32.7±1.7 に比し長期罹病 GK では 35.4±1.4 と有意増加が認められた。脂肪滴の体積密度は正常対照に比し、短・長期罹病 BB とも有意の増加が認められた。T-細管と筋小胞体の体積密度は長期正常に比し、長期罹病 BB では有意の増加が認められた。実験Ⅱ—高蔗糖食負荷 GK ラットでは耐糖能低下が著明であった。電顕像：GK-S では多数のグリコゲンと脂肪滴の出現，局所的に筋原線維の喪失，ミエリン様物の出現とミトコンドリアの浮腫が認められた。形態計測：筋原線維の体積密度は control-CEZ で 56.4±2.3 に比し GK-S で 52.1±2.7 と有意減少が認められた。脂肪滴は control-CEZ で 0.82±0.21 に比し GK-S では 1.42±0.20 と有意増加が認められた。実験Ⅰ・Ⅱに用いた正常・BB と GK ラットの毛細血管の内皮細胞，基底膜について著名な差異は認めなかった。

考 案

この研究では 2 種の糖尿病モデルを用いて，IDDM と NIDDM の心臓病変を形態学的に検討し，IDDM のモデル BB ラットの病変は高度であり，NIDDM のモデル GK ラットの変化は軽度である所見を得た。また GK ラットを高蔗糖食で飼育すると耐糖能は標準食 GK ラットより低下し，微細構造の変化もさらに悪化したことが認められた。

インスリン絶対的欠乏を特徴とする BB ラットは不十分な糖尿病コントロール状態で心細胞の病変がすすみ，臨床的には心機能不全を呈することが考えられる。一方，GK ラットは高血糖状態のまま長期に放置するとまず，エネルギー産生系に影響が出てくるものと考えられる。このように，性格の異なる糖尿病モデルで心筋病変の差異はインスリン分泌作用の差異に一致すると言える。

高蔗糖食 GK ラットの心筋の変化によって蔗糖の大量，且つ長期摂取は NIDDM の心臓に対して risk factor であると考えられる。一方，正常対照で高蔗糖食負荷で肥満を認めたが，耐糖能の低下はなかった。標準食と高蔗糖食で心筋に著しい差異をみなかった。これらの事実は心筋形態の保持に耐糖能が深く関連していることを示唆した。以上，毛細血管障害を認めなくても，心筋の変性が認められるために，心筋細胞変性には糖尿病の代謝異常が強く関与していることをうかがわせる。且つ糖尿病の罹病期間が長いほど，心筋の変化が高率に認められるようになるので糖尿病の心病変はその罹病期間に関係していることが推察される。

審査結果の要旨

近年、糖尿病性心筋症が注目されているが、この研究は自然発症糖尿病モデル動物の心筋病変を検討したものである。モデル動物としてはインスリン依存型糖尿病モデルのBBラットとインスリン非依存型糖尿病モデルのGKラット（後藤・柿崎）を用い、心筋形態学的観察には電子顕微鏡を用い、心筋の筋原線維についてはpoint counting法にて単位面積当りに占める割合（体積密度）を算出して統計学的に検定し、つぎの成績を得ている。

病型と罹病期間との関係については、BBラットでは発病後毎日レンテインスリン2単位を皮下注射し8週間および16週間飼育したもの、GKラットでは生後18週令、48週令のものを用いた。BBラットでは筋原線維の消失が著明で、とくに16週のものにその傾向が強くなり、心筋には過収縮像（濃縮帯）、ミエリン体の出現、ミトコンドリア崩壊像などの異常像が多数出現した。GKラットでは18週令では筋原線維の消失はなくWistar系正常ラットと変りはないが、48週令では局所的ながら筋原線維消失部位がみられた。組織計測ではBBラットの筋原線維体積密度は8週、16週飼育群ともに著明に減少したが（ $P < 0.01$ ）、GKラットでは48週令群のみで減少がみられ（ $P < 0.05$ ）、8週令では差はなかった。

つぎに生後4週令のGKラットに68%蔗糖食を与え21週間飼育し、高蔗糖食により耐糖能を悪化させた際の心筋の変化を、同週令で標準食で飼育したGKラットおよび高蔗糖食で飼育したWistar系正常ラットのそれと比較した。高蔗糖食飼育GKラットでは耐糖能が悪化し、筋原線維体積密度が減少した（ $P < 0.05$ ）。正常ラットでは耐糖能の悪化、組織形態学的変化は認められなかった。以上の成績より著者は糖尿病ラットの心筋病変は糖尿病状態が重症のもの、罹病期間の長いものに現れやすく、正常ラットでは高蔗糖食で飼育しても病変は起こらないと結論している。

この研究は糖尿病性心筋症の発生機構に新知見を加えたものであり学位授与に値する。