

氏 名（本籍）                    佐            藤            英            幸

学 位 の 種 類                    医            学            博            士

学 位 記 番 号                    医            第            1 9 2 2            号

学 位 授 与 年 月 日                昭 和 6 2 年 9 月 3 0 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 5 5 年 3 月  
弘前大学医学部医学科卒業

学 位 論 文 題 目                糖 尿 病 ラ ッ ト の 腎 糸 球 体 毛 細 血 管 基 底 膜 肥 厚 と ポ  
リ オール代謝の関係に関する研究

（主 査）

論 文 審 査 委 員                教 授 後 藤 由 夫            教 授 小 暮 久 也

教 授 京 極 方 久

# 論文内容要旨

## < 目 的 >

糖尿病性腎症は、糖尿病の予後を左右する最も大きな要因である。その成立機序は、糖代謝異常、微小循環障害、免疫異常、遺伝素因などの面から検討されているが、一元的には論じられない。糖尿病状態の中核をなす高血糖が、最も重要な成立因子と考えられるがその機序は確立されていない。近年、高血糖による糖尿病合併症の成立機序として、ポリオール代謝系の関与が注目されている。この代謝系は、糖尿病性白内障および神経症ではその成立機序のひとつとして、以前から認められていたが、細小血管症への関与は不明であった。本研究では、糖尿病性腎症の成立機序のひとつとしても、この代謝系が関与していることを形態学的に証明し、その成立および進展阻止に、血糖コントロールが重要であることを示すことを目的とした。

## < 方 法 >

糖尿病性腎症の成立機序としてのポリオール代謝系の関与を、その形態学的特徴で、しかも早期から客観的かつ定量的に観察し得る腎糸球体毛細血管係蹄基底膜（以下基底膜と略す）の肥厚が、ポリオール代謝系を阻害することで、抑制されるか否かを、間接的に検討した。また、ポリオール代謝系阻害期間および血糖状態の差異による影響も検討した。ポリオール代謝系阻害には、その律速酵素であるアルドース還元酵素を強力に阻害するM79175（エーザイ）を用いた。すなわち、Splaque-Dawley系ラットを、ストレプトゾトシン糖尿病とし、それに、M79175を、1) 10週間、胃腔ゾンデを用いて投与した実験（以下実験1と略す）、2) 6カ月間、食飼に添加して投与した実験（以下実験2と略す）と、3) 後藤-柿崎の自然発症糖尿病ラットに、M79175を、6カ月間、食飼に添加して投与した実験（以下実験3と略す）を行なった。基底膜厚の測定は、最終倍率2万倍の電顕写真上で、大沢らの方法に従い行なった。また、各ラットについて、肉眼で白内障の有無を観察した。

## < 結 果 >

3実験すべてにおいて、M79175投与糖尿病群（以下ARI-DM群と略す）と対照糖尿病群（以下DM群と略す）では、実験終了時における体重と血糖値に有意差を認めなかったが、DM群では全例に白内障が観察されたのに対して、ARI-DM群では、全例に認められなかった。実験1では、DM群とARI-DM群の基底膜厚はそれぞれ、 $2031 \pm 122 \text{ \AA}$ （平均±標準偏差）、 $1884 \pm 29 \text{ \AA}$ 、実験2では、 $2742 \pm 156 \text{ \AA}$ 、 $2487 \pm 164 \text{ \AA}$ 、実験3では、 $3288 \pm 101 \text{ \AA}$ 、 $3134$

± 56 Åで、いずれも両群間で有意差を認めた。

### ＜ 結 語 ＞

1) 糖尿病性腎症の形態学的特徴である糸球体基底膜の肥厚を、ポリオール代謝系を阻害する M79175 を経口投与することで抑制し得たことから、間接的に、その成立機序として、ポリオール代謝系の異常が関与することを示した。

2) ストレプトゾトシン糖尿病ラットで、基底膜肥厚抑制効果は、3カ月投与よりも6カ月投与で顕著であったが、前者では、ほぼ均一に抑制されたのに対して、後者では、個体差が認められたことから、ポリオール代謝系の関与をより明確にしたと同時に、腎においては、アルドース還元酵素阻害剤の親和性もしくは、腎症の成立機序としてのポリオール代謝系の関与に、個体差があることを示した。

3) ストレプトゾトシン糖尿病ラットよりも、軽症糖尿病である後藤－柿崎の自然発症糖尿病ラットで、基底膜肥厚抑制効果が顕著でなかったことから、腎症の成立機序としてのポリオール代謝系の関与は、高血糖状態で、一層増強することを示した。

## 審査結果の要旨

糖尿病性腎症は、患者の予後を左右する合併症である。その成立機序としてポリオール代謝系の関与が推測されているが、この代謝系の細小血管症への関与は不明である。この研究は、ポリオール代謝を阻害するアルドース還元酵素阻害剤（ARI）を用いて、ポリオール代謝系の関与の有無を腎糸球体毛細血管基底膜（以下基底膜と略す）の肥厚の計測を行い、形態学的に検討したものである。

ARIとしてはM79175（エーザイ）を用い、Sprague-Dawley系ラットを、ストレプトゾトシン糖尿病とし、それにARIを10週間、胃ゾンデを用いて投与した実験（以下実験1と略）、6カ月間、食餌に添加して投与した実験（以下実験2と略）と、後藤-柿崎の自然発症糖尿病ラットにARIを6カ月間、食餌に添加して投与した実験（以下実験3と略す）を行なった。基底膜厚の測定は、最終倍率2万倍の電顕写真上で、大沢らの方法に従い行なった。また、各ラットについて、肉眼で白内障の有無を観察した。すべての実験において、ARI投与糖尿病群（以下ARI-DM群と略）と対照糖尿病群（以下DM群と略す）では、実験終了時における体重と血糖値に有意差を認めなかったが、DM群では全例に白内障が観察されたのに対して、ARI-DM群では全例に認められなかった。実験1では、DM群とARI-DMの基底膜厚はそれぞれ、 $2031 \pm 122 \text{ \AA}$ （平均±標準偏差）、 $1884 \pm 29 \text{ \AA}$ 、実験2では、 $2742 \pm 156 \text{ \AA}$ 、 $2487 \pm 164 \text{ \AA}$ 、実験3では、 $3288 \pm 101 \text{ \AA}$ 、 $3134 \pm 56 \text{ \AA}$ で、いずれも両群間で有意差を認めた。

以上より、著者は糖尿病ラットの腎糸球体毛細血管基底膜の肥厚がARIによって抑制されることより、腎症の成立にはポリオール代謝異常が関与すると結論している。

この研究は、腎症の発症にポリオール代謝が関与することを間接的に証明したものであり、学位授与に値する。