

氏名(本籍)	わた 渡 なべ 部 りょう 良 いち 一 ろう 郎
学位の種類	医 学 博 士
学位記番号	医 第 2024 号
学位授与年月日	昭 和 63 年 9 月 14 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 56 年 3 月 福島県立医科大学医学部医学科卒業
学位論文題目	糖尿病における動脈壁および内膜の代謝

(主 査)

論文審査委員	教授 吉 永 馨	教授 滝 島 任
	教授 岡 本 宏	

# 論文内容要旨

人工血管内面の内膜および胸部大動脈の糖代謝に及ぼす糖尿病の影響について検討した。

## 〔方法〕

体重約 3.5kg の家兎 18羽を用い、左頸動脈に約 2 cm の人工血管 (Gore tex) を移植し、その内面に形成される内膜および胸部大動脈を使用した。移植 3 ヶ月以後に、一夜絶食の後、生理食塩水に溶解したアロキサソ溶液 (100 mg/kg 体重) を耳静脈より注入して糖尿病を誘発した。5 日後に移植血管と胸部大動脈を取り出し、バイアル中の反応液に浸した。反応液は、1.25  $\mu$ ci/ml の 1- $^{14}$ C-グルコースまたは 6- $^{14}$ C-グルコースを含む 0.1M Krebs Ringer 磷酸緩衝液 (pH 7.4) に 2% BSA と 50 mg/dl のグルコースを加え、95% O<sub>2</sub>, 5% CO<sub>2</sub> の下で 37°C, 2 時間インキュベートし、発生する  $^{14}$ CO<sub>2</sub> をセンターウェル中のアルカリに吸収し、さらに反応液中に生成する  $^{14}$ C-乳酸を Barker らの方法で分離し、それぞれの放射活性を液体シンチレーションにて測定した。血糖はグルコースオキシダーゼ法で、血漿中性脂肪は自動分析機により測定し、血糖値 200 mg/dl 以上を糖尿病群とした。結果は mean  $\pm$  SD で表わし、統計的処理は t 検定で行った。

## 〔結果〕

人工血管移植後約 3 ヶ月で、すでにその内面は完全に内皮細胞によって覆われていることが電子顕微鏡で確認された。血糖値の平均は、非糖尿病群で 142  $\pm$  34 mg/dl, 糖尿病群で 441  $\pm$  98 mg/dl, 血漿中性脂肪の平均値は、非糖尿病群で 85  $\pm$  36 mg/dl, 糖尿病群で 2742  $\pm$  4662 mg/dl で糖尿病群で著明な高値を示した。大動脈における 1- $^{14}$ C-グルコースと 6- $^{14}$ C-グルコースからの  $^{14}$ CO<sub>2</sub> および  $^{14}$ C-乳酸の生成比は、それぞれ非糖尿病群で 2.33  $\pm$  0.89, 0.83  $\pm$  0.18, 糖尿病群では 3.67  $\pm$  1.37, 0.62  $\pm$  0.12 であり糖尿病群において  $^{14}$ CO<sub>2</sub> については統計学的に有意に高値を示し (P < 0.05),  $^{14}$ C-乳酸については有意に低値を示した (P < 0.01)。内膜についてはそれぞれ非糖尿病群で 7.75  $\pm$  4.11, 0.74  $\pm$  0.23, 糖尿病群では 78.9  $\pm$  58.7, 1.03  $\pm$  0.38 であり、 $^{14}$ CO<sub>2</sub> においては糖尿病群で約 10 倍の高値を示し、統計学的に有意差を認めた (P < 0.05)。 $^{14}$ C-乳酸については有意な差は認められなかった。以上より、大動脈に比し内膜においてはヘキサソリン酸側路が活発であり、糖尿病において著明に亢進することが判明した。血糖値と大動脈における 1- $^{14}$ C-グルコースと 6- $^{14}$ C-グルコースからの  $^{14}$ CO<sub>2</sub> の生成比との関係は、 $r = 0.38$ , P > 0.1 と統計学的に有意の相関は認められなかったが、 $^{14}$ C-乳酸については、 $r =$

- 0.620,  $P < 0.01$  と有意の負の相関を示した。血糖値と内膜における  $^{14}\text{C}$  の生成比との関係は,  $r = 0.660$ ,  $P < 0.05$  と統計学的に有意の正の相関が認められたが,  $^{14}\text{C}$ -乳酸については  $r = 0.361$ ,  $P > 0.2$  と有意の相関は認められなかった。血漿中性脂肪の対数変換値と大動脈における  $^{14}\text{C}$  の生成比との関係は,  $r = 0.446$ ,  $P > 0.05$  と統計学的に有意の相関は認められなかったが,  $^{14}\text{C}$ -乳酸については,  $r = -0.562$ ,  $P < 0.02$  と有意の負の相関が認められた。血漿中性脂肪の対数変換値と内膜における  $^{14}\text{C}$  の生成比との関係は,  $r = 0.800$ ,  $P < 0.01$  と統計学的に非常に高い有意の正の相関が認められた一方,  $^{14}\text{C}$ -乳酸については  $r = 0.372$ ,  $P > 0.2$  と有意な相関は認められなかった。以上より, 大動脈においては血糖値および血漿中性脂肪値と  $^{14}\text{C}$ -乳酸の生成比との間に統計学的に有意の負の相関が認められたが,  $^{14}\text{C}$  の生成比とは有意の相関は認められなかった。また内膜においては, 血糖値および血漿中性脂肪値と  $^{14}\text{C}$  の生成比との間に有意の正の相関が認められたが,  $^{14}\text{C}$ -乳酸については認められなかった。

#### 〔 考 案 〕

糖尿病発症後わずか5日で胸部大動脈および内膜でのヘキソースリン酸側路の活性の亢進が認められ, 特に内膜で著明であったことより, 耐糖能障害が出現した後きわめて早期に, 内皮の代謝に変化をきたしていることが示唆される。また, ヘキソースリン酸側路の活性が血糖および血漿中性脂肪の値とよく相関しており, 動脈壁の代謝異常が糖尿病性血管合併症の発症に関して何らかの要因になっていると考えられる。ヘキソースリン酸側路の活性亢進は脂肪酸やコレステロールの合成亢進, さらにはポリオール生成の促進とも関係することが確認されている。またヘキソースリン酸側路で, NADPHは細胞内で生成される過剰な過酸化物を還元することなどを考え合わせると, 今回糖尿病発症早期にみられた同側路の活性亢進は, 内皮細胞の障害因子または障害に対する反応となっていることが推定される。血管内皮細胞は大血管のみならず毛細血管に至るすべての血管に存在するために, 糖尿病状態における内皮細胞の代謝の変化は, macro-angiopathyにとどまらずmicroangiopathyの発症にも関与している可能性が示唆された。

## 審査結果の要旨

渡部 良一郎

糖尿病患者は、細小血管にも大血管にも血管障害を生じ、それぞれmicroangiopathy, macroangiopathyと称される。Macroangiopathyは粥状硬化を主体とするものである。これらの血管障害は糖尿病性合併症の基本病変をなすものであり、その成因に関する研究が進められている。

本論文の著者渡部良一郎は、糖尿病による血管障害の成因を研究するため、家兎にアロキササン糖尿病を発生させ、動脈内皮および胸部大動脈の糖代謝を分析した。

家兎の左頸動脈を予め人工血管で置換した。置換後3ヶ月たつと、人工血管内面は内皮細胞層で被われるようになる。これを取出して研究すれば、内皮細胞の代謝を解析することができる。渡部はこのようにして内皮細胞の代謝を研究し、また、胸部大動脈を取出し、動脈壁——主として平滑筋細胞——の代謝を分析した。

取出した夫々の資料を培養液中に浸し、 $1-^{14}\text{C}$ -グルコースおよび $6-^{14}\text{C}$ -グルコースを加え、2時間インキュベートし、発生した $^{14}\text{CO}_2$ をアルカリに吸収し、 $^{14}\text{C}$ -乳酸をBarkerらの方法で分離し、液体シンチレーションにて測定した。

解析の結果、大動脈に比して内膜においては、ヘキソースリン酸側路が活発であり、糖尿病において著明に亢進することが判明した。

糖尿病発症後わずか5日で胸部大動脈および動脈内膜でヘキソースリン酸側路の活性亢進が認められ、特に内膜で著明であった。これは、内皮の代謝異常が極めて早期から出現することを示すものである。また、ヘキソースリン酸側路の活性と血漿中性脂肪の値とはよく相関を示した。動脈壁の代謝異常が糖尿病性血管合併症の発症の要因となっているものと考えられる。

渡部良一郎のこの研究は、糖尿病で最も重視される血管合併症に対して、その成因の一部を解明したものである。よって本研究は、充分学位に相当するものとする。