

氏 名 (本籍)	しも 下	だ 田	いずみ 泉
学 位 の 種 類	博	士	(医 学)
学 位 記 番 号	医 博 第	1 1 0 8	号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 4 年	3 月	27 日
学 位 授 与 の 条 件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当		
研 究 科 専 攻	東 北 大 学 大 学 院 医 学 研 究 科 (博 士 課 程) 内 科 学 系 専 攻		
学 位 論 文 題 目	Physiological Characteristics of Spontaneously Developed Diabetes in Male WBN/Kob Rat and Prevention of Development of Diabetes by Chronic Oral Administration of Synthetic Trypsin Inhibitor (FOY-305) ” (雄 性 WBN/Kob ラ ッ ト に 自 然 発 症 す る 糖 尿 病 に 関 す る 実 験 的 研 究)		
	(主 査)		
論 文 審 査 委 員	教 授 豊 田 隆 謙	教 授 佐 藤 徳 太 郎	
	教 授 岡 本 宏		

論文内容要旨

雄性 WBN/Kob ラット (WBN ラット) は, Wistar 系 Albino ラットであり, 加齢に伴い尿糖, 多尿, 高血糖など, 糖尿病が自然発症し, 進行することが報告されている。一方 WBN ラットでは, 膵外分泌組織の炎症性細胞浸潤, 急性出血, フィブリン様浸出液, 膵管周囲や脈管周囲の線維化, 線維組織によるラ氏島の孤立, 崩壊など, ヒト慢性膵炎と類似した像が, 加齢に伴い局在性に多発することが観察されている。WBN ラットの膵組織の傷害発生の機序, 糖尿病の成因については, 膵外分泌の変化が主要であり二次性の膵性糖尿病とする見解が多いが, 異論もある。蛋白分解酵素阻害剤は慢性膵炎において用いられる薬剤であり, その主な作用はトリプシン抑制である。また経口投与によりラット膵実質が肥大することや, 実験糖尿病ラットの血糖を下げる事が知られている。これらの背景に基づき, 以下の目的で本研究を行なった。1) WBN ラットにおいて, 耐糖能とインスリン分泌能を検討し, 糖尿病の病態を解明する。2) WBN ラットに蛋白分解酵素阻害剤 FOY-305 を長期経口投与し, 加齢に伴い自然発症する糖尿病および膵病変の進行への影響を検討する。

【対象と方法】

1) WBN ラットを 4 週齢より 60 週齢まで標準固形飼料を与え継続飼育した (標準食群)。20, 40, 60 週齢において体重および一日食餌摂取量, 経口ブドウ糖負荷試験 (O-GTT), 膵湿重量測定, 摘出膵灌流標本を用いたインスリン分泌能検査, 膵の病理組織学的検索を用い, 60 週齢においては膵インスリン含量測定も行った。O-GTT で負荷前, 負荷後 30, 60, 90, 120 分後の各血糖値の合計 (Integrated Blood Glucose, IBG) が 800mg/dl を越えたものを糖尿病と判定した。摘出膵灌流実験によるインスリン分泌能は, ブドウ糖刺激 (8.3mM) およびアルギニン刺激 (10mM) にて評価した。2) 標準食群と同様のラットに対し, FOY-305 0.1% 含有飼料を与え (FOY 群), 20, 40, 60 週齢において標準食群と同様の実験を行った。

【結 果】

標準食群での O-GTT における平均空腹時血糖は 8, 20, 40, 60 週齢に各々 74, 93, 102, 143 mg/dl, 負荷後 120 分の平均は各々 100, 140, 230, 330mg/dl といずれも加齢と共に上昇し, IBG の平均は各々 570, 750, 1050, 1450mg/dl と, 40 週齢以降 800mg/dl を越えた。膵灌流液中のブドウ糖濃度 2.8mM から 8.3mM への増加に対してインスリン分泌の増加 (第一相) は, 20 週齢では認められたが, 加齢に伴い低下し, 60 週齢ではほぼ消失した。それに対し, アルギニン刺激によ

るインスリン分泌は60週齢まで認められ、加齢に伴う低下、消失はなかった。20週齢における膵組織検索では、実質は全体に萎縮し、局在的に外分泌腺の脱落、線維化、脂肪置換、ヘモジリン沈着、線維化したラ氏島などが散在し、ラ島が異常像の中心とも見られた。これらの変化は加齢に伴い進行し、60週齢では脂肪置換がより顕著になり、ラ氏島数は著明に減少した。一方FOY群では、体重、一日食餌摂取量は標準食群と有意差はなく、FOY-305摂取量は24~39 mg/kg/日であった。20週齢以降、O-GTT時の空腹時血糖、IBG共に加齢に伴い標準食群に比べ有意に低値を示し、IBGが800mg/dlを越えたのは60週齢のみであった。膵湿重量は、各週齢において標準食群の2.0~2.5倍あり、有意に肥大していたが、週齢間に有意差はなかった。また、FOY群では灌流実験において、ブドウ糖刺激に対するインスリン分泌増加は60週齢でも消失しなかった。アルギニン刺激に対する反応でも同様であった。膵病理組織検索でも、60週齢まで、外分泌腺の脱落、線維化、脂肪置換などは認めず、ほとんどのラ氏島は、細胞浸潤、線維化を認めない正常像を示した。60週齢における膵インスリン含量は標準食群、FOY群各々 $10.3 \pm 1.8 \mu\text{g}$ (n=4)、 $40.3 \pm 1.1 \mu\text{g}$ (n=4)とFOY群が有意に高値であった。

【考 察】

ヒト膵性糖尿病では、軽症、中等症でも、経口ブドウ糖負荷、アルギニン静注刺激両者に対するインスリン分泌反応は低下する。しかし、WBNラットでは、アルギニン刺激に対する反応は60週齢まで保たれており、NIDDMモデルラットにおけるインスリン分泌パターンと類似している。さらに当教室の膵組織検索では、ラ氏島傷害が外分泌部の傷害に先行する結果を得ており、WBNラットの糖尿病は膵性糖尿病と異なると考えられる。FOY-305はWBNラットの糖尿病、膵病変の進行に対し抑制効果を示した。WBNラットにおける膵病変のnatural courseを考えると、この作用機序としては、1) 血管透過性を亢進するkallikreinなどのinflammatory mediatorおよび組織融解作用を持つtrypsinなどの抑制による組織保護、2) ラ氏島B-cellに対する何等かの直接作用、3) 内因性CCK分泌増加を介する外分泌腺肥大作用の影響などが挙げられる。その本態については更に研究が必要と思われる。

審査結果の要旨

著者の研究は、加齢に伴い糖尿病が自然発症し、またヒト慢性膵炎と類似した膵組織像が観察される雄性 WBN/Kob ラット (WBN ラット) の病態を明らかとし、その臨床的意義を考察したものである。研究方法として WBN ラットに 4 週齢より 60 週齢まで標準固形飼料 (標準食群) および FOY-305 0.1% 含有飼料 (FOY 群) を与え、1) 経口ブドウ糖負荷試験 (GTT) と膵摘出灌流標本で、膵内分泌機能を検討、2) 蛋白分解酵素阻害剤 FOY-305 の長期経口投与の糖尿病および膵病変の進行への影響を検討した。この結果: 1) 膵組織は、20 週齢で実質は全体に萎縮し、局在的に外分泌腺の脱落、線維化、脂肪置換、ヘモジデリン沈着、線維化したラ島が散在し、ラ島が異常像の中心と見られた。これらの変化は加齢に伴い進行し、60 週齢では脂肪置換が顕著で、ラ島数は著明に減少した。20 週毎 60 週齢までの GTT では血糖は 60 週齢で空腹時 143mg/dl、負荷後 120 分 330mg/dl と加齢と共に上昇し、血糖の総和も 40 週齢以降糖尿病と判定した 800mg/dl を越えた。摘出膵灌流実験では、ブドウ糖刺激 (8.3mM) に対してインスリン分泌反応 (第一相) は、20 週齢では認められたが、加齢に伴い低下し、60 週齢ではほぼ消失した。アルギニン刺激 (10mM) へのインスリン分泌反応は 60 週齢まで加齢に伴う低下なしに認められた。2) FOY 群では、体重、食餌摂取量は標準食群と差はなく、FOY-305 摂取量は 24~39mg/kg/日であった。空腹時血糖、GTT 時の血糖総和は加齢に伴い標準食群に比べ有意に低値を示し、60 週齢のみが糖尿病と判定された。膵は湿重量が各週齢で標準食群の 2.0~2.5 倍と肥大していたが、週齢間に差はなかった。また、FOY 群では灌流実験のブドウ糖およびアルギニン刺激に対するインスリン分泌増加は 60 週齢でも消失しなかった。膵組織でも、60 週齢まで、外分泌腺の脱落、線維化、脂肪置換などは認めず、ほとんどのラ島は、細胞浸潤、線維化を認めない正常像を示した。60 週齢における膵インスリン含量は標準食群より FOY 群が有意に高値であった。すなわち軽症、中等症でも、GTT、アルギニン静注刺激両者に対するインスリン分泌反応が低下する膵性糖尿病と異なり、WBN ラットでは、アルギニン刺激に対する反応は 60 週齢まで保たれており、NIDDM モデルラットにおけるインスリン分泌パターンと類似していた。教室のこれまでの膵組織の検討では、ラ島傷害が外分泌部の傷害に先行する結果を得ており、著者は今回の成績を合わせ、WBN ラットの糖尿病は膵性糖尿病と異なると考えられる。また FOY-305 は WBN ラットの糖尿病、膵病変の進行に対し抑制効果を示したが本質的に消失させたとはいえない結果であった。

以上の結果から著者は WBN ラットはヒト膵性糖尿病に対応するモデル動物とは言えないと考察している。本研究はこれらの点を解明しており、学位に値すると判定される。