

氏 名	山 本 弘 之 助 やま もと ひろ の すけ
学位の種類	医 学 博 士
学位記番号	医 博 第 459 号
学位授与の日付	昭 和 49 年 3 月 23 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 5 条 第 1 項 該 当
研究科・専攻	医 学 研 究 科 病 理 系 専 攻
学位論文題目	Electron Microscopic Studies of the Pancreatic Islets and Some Other Organs in Experimental Congenital Diabetic Rats (実験的先天性糖尿病ラットの膵ラ氏島およびその他の2, 3の臓器の電子顕微鏡的研究) (主 査) 教 授 翠 川 修 教 授 花 岡 正 男 教 授 高 松 英 雄
論文調査委員	

論 文 内 容 の 要 旨

著者は先天性素因がその発症に重要な役割を演ずるとされる糖尿病の発症機序を形態学的に究明しようと考え、吉川が岡本らの方法により作成した歴代アロキサン糖尿病 F₈ ラットで糖尿病を自然発症した雄2匹とその同胞の雌3匹（非発症）を用いて交配し、得られた19匹のラット（以下 F₉ と略する）と正常対照ラットを供試材料とした。とくに F₉ のうちの5匹の長期持続自然発症ラットと、その同胞で幼若未発症期にある5匹のラットについては膵ラ氏島、副腎皮質および腎の詳細な組織学的、組織計測的、電子顕微鏡的研究等を行ない、実験的先天性糖尿病の未発症期から発症後期にいたるそれら臓器の形態学的変化の推移を検討した。

(1) F₉ ラットおよび対照ラットとの間に体重増加に差異を認めなかった。(2) F₉ ラット19匹のうち、長期観察例は14匹で、その11匹に糖尿病の自然発症を見、その5匹には著明な長期持続性糖尿病の発症を認めた。(3)実験に供した F₉ ラットの屠殺時血糖値は長期持続自然発症ラットにおいては 258~495 mg/dl で著明に高かったが、その同胞で幼若未発症期（前糖尿病期）のものにおいては 102~145 mg/dl で、対照ラットのそれと有意の差を認めなかった。(4)屠殺時の下垂体、甲状腺、副腎の比体重値は未発症期、発症後とも対照に比して大きい傾向にあり、睾丸ではほとんど差を認めなかった。(5) F₉ ラット（前糖尿病期および発症期）のラ氏島1個あたりの平均 B 細胞数は 18.6 個で対照（68.5 個）の 1/3 以下であった。また平均 B 細胞面積、ラ氏島面積も対照に較べ小さかった。A 細胞の数および面積については対照との間に著しい差を認めなかった。(6)光学顕微鏡的所見：(a)ラ氏島は未発症期のものでは一部の B 細胞に種々の程度の脱顆粒やピクノーゼがみられた。発症後のものではラ氏島の著明な縮小とほとんどすべての B 細胞に脱顆粒や水腫変性または萎縮、ピクノーゼなどが認められた。(b)腎には主として遠位尿細管上皮細胞に著明なグリコーゲンの沈着がみられた。(7)電顕的所見：(a)未発症期 F₉ ラットのラ氏島では正常と思われる B 細胞と共に、(i)種々の程度の脱顆粒（空胞）がみられ、しかも B 顆粒が増加の傾向を示し、粗面小胞体の発達、attached および unattached ribosome の増加、特に後者の増加がみられる細胞や、(ii)脱顆粒

(空胞)がみられ、しかもB顆粒の減少があり、粗面小胞体の不規則な囊状拡大や、部分的にリボゾームの脱落、ゴルジ装置の拡大がみられる細胞があった。発症後は著明な脱顆粒とともにB顆粒の著明な減少があり、しかもこのB顆粒には電子密度の低い辺縁不整なものが多かった。一方、ミトコンドリアには膨化、空胞化がみられ、小胞体は大部分の細胞において極めて不規則な囊状拡大を呈し、一部の粗面小胞体はリボゾームの脱落を示し、一部のゴルジ装置は空胞状を呈した。リボゾームは全体に減少し、特に attached ribosome の減少が著明であった。ライソゾームは発症前、後とも数、形、大きさに著変をみなかった。またA細胞にも著変をみなかった。(b)副腎皮質束状層細胞では未発症期、発症後ともにリボゾームの増加および滑面小胞体の充実性増加等、機能亢進を示唆する所見が認められた。(c)腎糸球体では未発症期、発症後とも基底膜やメサンギウムに著しい変化はみられなかったが、発症後の尿細管では Henle 氏ループ、介在部、一部集合管にリボゾームの数倍の大きさを有する電子密度の高いグリコーゲンと推定される顆粒が細胞内小器官を圧排して瀰漫性かつ密に認められた。しかしいずれの部分の細胞においてもその細胞内小器官に変性を推定させる所見を認めなかった。

以上の所見より F₁ ラットにおいては幼若未発症期に腭ラ氏島B細胞の發育障害(減数と縮小)があり、これに副腎皮質束状層細胞の変化が加わり糖尿病を発症しやすい状態にあると考えられる。そしてこの時期には個々の腭ラ氏島B細胞の機能亢進によりその発症を免れているが、やがてこれらのB細胞は過労に陥って疲弊し、機能低下をきたし、ついに糖尿病を自然発症するに至ると解釈される。そしてこの推論は吉川の酵素組織化学的研究結果とも一致する。

論文審査の結果の要旨

実験的先天性糖尿病ラット(岡本)を材料とし糖尿病の発症機序を形態学的に明らかにすることを目的として実験を行い以下の結果を得た。1) 本ラットには腭B細胞の發育障害があり自然発症期にはさらにB細胞の脱顆粒、水腫、変性、萎縮、ピクノーゼの所見がみられ、腎にはグリコーゲンネフローゼの所見があった。2) 電子顕微鏡的には:(a)未発症期ラットの腭B細胞の内、異常と思われる細胞に脱顆粒、粗面小胞体の発達、リボゾームの増加のみられる細胞や粗面小胞体の不規則な囊状拡大、部分的なリボゾームの脱落がみられた。発症後は著明な脱顆粒、ミトコンドリアの膨化、空胞化、リボゾームの減少とともに小胞体は大部分の細胞で不規則な囊状拡大を呈し、一部のリボゾームの脱落を認めた。しかしA細胞には著変を認めなかった。(b)副腎皮質束状層細胞では発症前後ともリボゾームの増加および滑面小胞体の充実性増加を認めた。(c)発症後の腎尿細管に電顕的にもグリコーゲン顆粒を認めた。本実験は電子顕微鏡を用いて実験的先天性糖尿病ラットの前糖尿病状態から糖尿病自然発症にいたる所見の推移をさらに明確にしておき、糖尿病の先天性素因とその発症機序の推定に貢献することが多いとみなされる。

よって、本論文は医学博士の学位論文として価値あるものと認める。