

Title	ENZYME HISTOCHEMISTRY IN EXPERIMENTAL DIABETES MELLITUS(Abstract_要旨)
Author(s)	Ihara, Nobuo
Citation	Kyoto University (京都大学)
Issue Date	1966-03-23
URL	http://hdl.handle.net/2433/211764
Right	
Type	Thesis or Dissertation
Textversion	none

氏名	伊原信夫
学位の種類	医学博士
学位記番号	医博第240号
学位授与の日付	昭和41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	ENZYME HISTOCHEMISTRY IN EXPERIMENTAL DIABETES MELLITUS (実験的糖尿病における酵素組織化学)

論文調査委員 (主査) 教授 岡本耕造 教授 山田 肇 教授 翠川 修

論文内容の要旨

亜鉛結合試薬である Alloxan, Dithizone, 8-Hydroxyquinaldine などは、これらを動物に投与すると多量の亜鉛を含有する膵ラ氏島細胞に到達した後、B細胞に対する毒性を発揮し、ついにはそれを破壊することによって糖尿病を発症せしめるという(岡本)。今回著者は酵素組織化学的方法を用い、第I編ではこれら試薬を投与した際、その直後よりB細胞崩壊に至るまでの変化を吟味し、糖尿病発症機構の解明に役立てようとした。さらに糖尿病を発症した動物について、第II編では肝・腎・筋・十二指腸・副腎などにおける各種酵素活性の変化を観察し、各時期における糖尿病性代謝失調の組織ならびに臓器表現を全身のレベルで把握しようとして試みた。次いで第III編ではかような動物の膵ラ氏島AおよびB細胞のそれぞれにおける変化を、連続切片法を用いて観察し、これら細胞系の役割を明らかにしようとして試みた。

研究成績ならびに結論は次のとおりである。

第I編 上記試薬の発症量をそれぞれウサギに投与し15分より48時間までの種々の時間的経過でラ氏島細胞における6種の酵素活性の変化を観察した。a) Alloxan 投与後ただちに島細胞の ATPase 活性が著しい阻害を受ける。これが最初のそして最も著明にみられる変化で、次いで G-6-Pase, G-6-PD の活性低下が徐々に著明となる。b) Dithizone 投与後ではただちに G-6-Pase と G-6-PD の活性阻害がみられ、2時間後では全く著しい。これに対し ATPase 活性は少なくとも3時間までは明らかな変化を示さない。c) 8-Hydroxyquinaldine 投与のさいには ACPase, G-6-Pase の活性低下が先ず明らかとなるが、G-6-PD, ATPase はB細胞崩壊とともに著しくなる。

以上の成績によりこれら3試薬はともに亜鉛結合試薬でありながら、それぞれ3様のB細胞障害機構を有することが確認される。

第II編 ウサギに Alloxan または Dithizone 糖尿病を発症させ、3日ないし1年以上の持続期間で屠殺し検索を行なった。a) Ph-rylase: 糖尿病心では著しい活性増強を、横隔膜筋ではむしろ低下する傾向を示した。肝小葉ではとくに早期重症動物において全域にわたる著しい低下を、腎遠位尿管では終始

増強を示した。糖原量も大略これに平行するが脂血症に陥った動物では平行しない結果が得られた。b) SD: 糖尿病肝の小葉中心部, 腎皮質・髓質外層尿細管に終始強い活性増大があり, 心・横隔膜筋でも大略同様であった。c) LD, DPND: これら2者の活性所見は大略平行する。早期重症糖尿病肝の小葉全域, 腎皮質・髓質尿細管, 筋, 脂肪織などいずれも著明な活性増強がみられるが, 1カ月以上経過すると不明瞭になる傾向があった。d) G-6-PD: 発症後1週間以降では全期間を通じ, 肝小葉全域, 腎皮質近位尿細管に明らかな活性低下が認められた。e) G-6-Pase: 糖尿病の全期間を通じ, 肝小葉中心部, 腎皮質・髓質の近位尿細管, 十二指腸粘膜に著しい活性増強が認められた。f) ACPase: 比較的早期重症動物および糖尿病素因を有する動物(糖尿病子孫動物)の肝小葉中心部, 腎主部尿細管直部に明らかな活性増強が認められた。心筋では全期間を通じ増強がみられた。g) ALPase: 比較的早期重症動物および糖尿病子孫動物の肝小葉の細胆管, 類静脈洞壁, 腎主部尿細管直部などに活性増強が認められた。h) ATPase: 早期重症動物の肝小葉, 腎近位尿細管では活性の低下する傾向を, 心筋では著しい増強をみたが, 2カ月経過すると肝小葉全域の活性増強が現われた。脂血症動物では肝・腎・心における膜ATPaseの活性増強が著しかった。i) 非特異的 Esterase: 1カ月の持続で肝小葉, 腎尿細管の活性増強が明らかとなるが, 脂血症動物では早期においても著しい増強があった。j) 副腎皮質における所見: 束状層における G-6-PD, SD, ACPase, ALPase 活性はすべて発症後2~3週間で明らかな低下がみられた。これら所見は尿中 17-KS, 17-OHCS 量の動向とよく平行する。

以上の成績を概観して, LD, ACPase, ALPase などの各時期における活性の推移が2相性を有すること, 糖尿病肝における各酵素活性の小葉内分布が一様になる傾向, 肝・腎の所見がよく平行すること, 副腎皮質の特異な変化, 脂血症動物や糖尿病子孫動物では各活性の特異な分布様式を示すことなどが認められた。

第三編 発症後1または2カ月経過した Alloxan または Dithizone 糖尿病ウサギについてラ氏島AおよびB細胞における活性変化を観察したところ, a) G-6-PD はB細胞における明らかな活性低下を, A細胞では軽度の低下をみた。b) G-6-Pase はB細胞の活性増減はやや一定しないが, 多くのものでは低下する傾向が, 再生しつつあると思われる細胞ではかえって増強するものがみられた。A細胞における活性はほとんど証明されなくなった。c) ACPase は両種細胞ともに著しい活性低下がみられ, d) ATPase も著しい低下を示した。e) LD, DPND, SD はとくに著変をみなかった。

以上の成績よりラ氏島AおよびB細胞における活性所見のよく平行することが確認された。

論文審査の結果の要旨

著者は別系統の糖尿病発症試薬である Alloxan, Dithizone または 8-Hydroxyquinaldine をウサギに投与した直後のラ氏島B細胞の変化を酵素組織化学的に研究し, これらはひとしくB細胞の壊死・崩壊を招来せしめる物質ではあるがそのB細胞傷害機序を異にするものであることを明らかにした。続いて Alloxan または Dithizone 糖尿病を発症させたウサギを用いて, その肝, 腎, 筋等諸臓器について9種の酵素活性を系統的に詳細に検索して, (1) 解糖に関連のある諸種酵素の変動には一定の統制のみられること, (2) 非特異性エステラーゼの活性は増強を示し, とくに脂肪血症の強い場合にその活性増強は高度

であること、(3)異なる機能をもつラ氏島A、B両種細胞においても酵素活性の変動は相平行するものであることなどを明らかにした。この研究は糖尿病の発症機序ならびに本態の解明に新しい知見を加えたものである。

本論文は学術上有益にして医学博士の学位論文として価値あるものと認定する。