



|              |                                                                                                                                                                    |
|--------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Title        | 3-メチルコラントレンによウウサギの実験的アミロイ<br>ドーヂス                                                                                                                                  |
| Author(s)    | 藤澤, 知雄                                                                                                                                                             |
| Citation     | 大阪大学, 1969, 博士論文                                                                                                                                                   |
| Version Type |                                                                                                                                                                    |
| URL          | <a href="https://hdl.handle.net/11094/30036">https://hdl.handle.net/11094/30036</a>                                                                                |
| rights       |                                                                                                                                                                    |
| Note         | 著者からインターネット公開の許諾が得られていない<br>ため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利<br>用をご希望の場合は、<a<br>href="https://www.library.osaka-<br>u.ac.jp/thesis/#closed">大阪大学の博士論文につい<br>て</a>をご参照ください。 |

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

【 43 】

|         |                                                 |
|---------|-------------------------------------------------|
| 氏名・(本籍) | ふじ 藤 澤 知 雄                                      |
| 学位の種類   | 医 学 博 士                                         |
| 学位記番号   | 第 1 8 5 7 号                                     |
| 学位授与の日付 | 昭 和 44 年 12 月 15 日                              |
| 学位授与の要件 | 学位規則第5条第2項該当                                    |
| 学位論文題目  | 3-メチルコラントレンによるウサギの実験的アミロイド<br>ーシス               |
| 論文審査委員  | (主査)<br>教 授 山村 雄一<br>(副査)<br>教 授 宮地 徹 教 授 坂本 幸哉 |

論 文 内 容 の 要 旨

〔目 的〕

ウサギに3-メチルコラントレン(以下 3-MC とする)を経気道的に投与し、実験的肺癌作成を試みている途中、偶然ネフローゼ症候を伴う全身のアミロイドーシスの出現を見出した。そこで、病態生化学的、生理学的研究に適するウサギアミロイドーシスのモデルを作成する目的で以下の実験を行った。

〔方法並びに成績〕

方法； 体重約 3~4kg のウサギに、エーテル麻酔下で、ウサギ用気管支鏡(長さ 200mm, 内径 3mm)を用いて、経気道的に Tween 60 に10%の割合に懸濁した 3-MC を右主気管支粘膜に塗布(2~3日に1回の割合)を反覆し、長期にわたって観察した。対照群は Tween 60 のみの塗布を行った。塗布と同時に各種抗生物質の筋肉内注射を施行した。1部の動物について、尿量の測定、尿蛋白、尿糖、尿ウロビリノーゲンの定性反応、尿沈査のけんび鏡的観察及び尿蛋白定量を行ない、また血清総蛋白量、アセテートセルロース膜による血清蛋白電気泳動、Urea<sub>N</sub>, Na, K, Cl, クレアチニン、コレステロール及び血糖の測定を行った。死亡または屠殺したウサギは、心、肺、舌、肝、腎、脾、副腎、脾及び胃について H-E 染色を行ない、1部については PAS 染色、Congo red 染色、Azan-Mallory 染色、van Gieson 染色及び Thioflavin T による蛍光染色、さらに Toluidine blue の変色反応等の特殊染色を実施した。また無染色凍結切片標本について蛍光けんび鏡下に 3-MC の自家蛍光の検索を行った。

成績； 3-MC 気管支粘膜塗布を行った71匹中29匹のものは両側性の腎腫大を示し、病理組織学的検索の結果、腎アミロイドーシスであることが判明した。投与回数50回以上、実験期間

3 カ月乃至はそれ以上のものでは48匹中28匹(58.3%)に腎アミロイドーシスが出現した。投与回数50回以下では23匹中1 匹にすぎなかった。また50~100回の 3-MC 投与後、無処置で観察した11匹のウサギにおいても、3 カ月乃至20カ月後に同様の腎病変の出現を見た。Tween 60 のみの塗布を行った対照群では、かかる病変は全く認めなかった。

腎アミロイドーシスを呈したウサギについて、尿検査では著しい蛋白尿が見られ、高度のものでは Esbach 法にて7%にも及んだ。尿沈査では少数の白血球及び赤血球、多数の脂肪球が認められた。また血清コレステロール値は著しく上昇し、対照群の2~5倍の高値を示した。血清蛋白電気泳動分画では対照群に比して、血清総蛋白量の低下、著明なアルブミンの減少、A/G の逆転及び  $\alpha_2$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -グロブリンの増加が見られた。以上の如く、アミロイドーシスウサギは病態生化学的にヒトのネフローゼ症候と一致する所見を得た。

腎の病理組織学的所見は、H-E 染色にて均等無構造な好酸性物質が小球状あるいは慢性に腎糸球体蹄係部に沈着し、また同様の好酸性円柱が細尿管にも充満していた。この物質は、PAS 染色陽性、Congo red 染色陽性、Toluidine blue の変色反応陽性、さらに Thioflavin T による螢光染色も陽性でアミロイドと考えられた。

腎の無染色凍結切片標本を螢光けんび鏡下で観察するとアミロイド沈着部に一致して、3-MC と全く同様の自家螢光を証明し得た。

腎病変の程度と蛋白尿との間にはかなりの相関性が認められ、腎病変の高度のものに蛋白尿が著しかった。

腎以外では、脾、肝、副腎、膵、胃などにアミロイド沈着が認められた。

3-MC 投与ウサギの気管支粘膜の変化を検討して見ると、気管支粘膜及び気管支腺の扁平上皮化生は60%以上に見られたが、異型細胞を伴ったものは13匹、異型扁平上皮細胞の粘膜下浸潤(腫瘍性変化)は6匹であった。肺病変とアミロイドーシスの関係を見ると、肺の腫瘍性変化を呈したものはむしろ 3-MC 投与回数50回以下のものに多く、一方アミロイドーシスは投与回数50回以上のものに高率に出現した。そしてアミロイドーシスウサギの気管支粘膜の変化は比較的軽微で、腫瘍性変化を合併したものはわずかに1匹のみであった。

#### 〔総 括〕

- 1) ウサギで経気道的に右主気管支粘膜に 3-MC の反覆塗布を行ない、投与回数50回以上、実験期間3 カ月以上のものでは、58.3%に腎アミロイドーシスの出現を見た。
- 2) 腎アミロイドーシスを呈したウサギは高度の蛋白尿、高コレステロール血症、血清アルブミン減少、 $\alpha_2$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -グロブリンの増加を認めた。
- 3) 腎の他、肝、脾、副腎、膵、胃などにもアミロイド沈着を認め、この病変は全身的なアミロイドーシスと考える。
- 4) 無染色凍結切片標本の螢光けんび鏡下観察により、アミロイド沈着部に一致して 3-MC と全く同じ自家螢光を認めた。

- 5) アミロイドーシスウサギの気管支粘膜の変化は軽微で、腫瘍性変化を示したものはわずかに1匹であった。

### 論文の審査結果の要旨

ウサギに 3-メチルコラントレン（以下 3-MC と略記）を経気道的に投与し、実験的肺癌作成を試みている途中、偶然ネフローゼ症候を伴う全身のアミロイドーシスの出現を見出し、病態生化学的、生理学的研究に適するウサギアミロイドーシスのモデルを作成する目的でこの実験を行った。

実験方法はウサギ用気管支鏡を用いて、Tween 60 に10%の割合で懸濁した 3-MC を右主気管支粘膜に2～3日に1回の割合で反覆塗布を行った。投与回数50回以上、実験期間3カ月以上のもものでは58.3%にアミロイド腎の出現を見、かかるウサギは高度の蛋白尿、高コレステロール血症、血清アルブミン減少、 $\alpha_2$ -、 $\beta$ -、 $\gamma$ -グロブリンの増加を示した。腎の他脾、肝、副腎、膵、胃などにもアミロイド沈着を認め、これは 3-MC による全身的なアミロイドーシスと考えられた。

無染色凍結切片標本の蛍光けんび鏡下観察により、アミロイド沈着部に一致して 3-MC と全く同じ自家蛍光が認められた。アミロイドーシスウサギの気管支粘膜の変化は軽微で大部分が扁平上皮化生程度にとどまり、腫瘍性変化を示したものはわずかに1匹のみであった。