The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	膵島炎を伴う自然発症糖尿病動物に対するニコチナマイド大量注射の予防および治療効果に関する研究
Author(s)	山田, 研太郎
Citation	大阪大学, 1983, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/33832
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ため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

【65】

氏名・（本籍）	山田研太郎（やまだ けんたろう）
学位の種類	医学博士
学位記番号	第 6229 号
学位授与の日付	昭和58年12月1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	**膵島炎を伴う自然発症糖尿病動物に対するニコチナマイド大量注射の予防および治療効果に関する研究**
論文審査委員	（主査） 教授 垂井清一郎 （副査） 教授 阿部 裕　教授 松本 圭史

論文内容の要旨

（目　的）

発症初期のインスリン依存性糖尿病（IDDM）患者の剖検例において，しばしば膵島のリンパ球浸潤を伴う病変即ち膵島炎が認められる。NOD（Nonobese diabetic）マウスは自然に膵島炎をきたし，120日令前後で顕性糖尿病を発症する動物であり，IDDMの優れた疾患モデルと考えられる。一方，実験的に膵島炎を惹起する手段としてストレプトゾトシンの少量反復投与法が報告されており，ニコチナマイドはこの薬剤性膵島炎に対して一定の予防効果を示すことが知られている。そこで私どもはヒトのIDDMの新しい治療法の開発を目ざして，病態および組織像がヒトIDDMと極めて類似しているNODマウスを選びその自然発症の糖尿病に対するニコチナマイド大量注射の効果を，耐糖能と膵島の組織像の点から検討した。

（方法ならびに成績）

45世代目の雌NODマウスおよび対照としてNODマウスの原種にあたるICRマウスを，自由に飼料と水が摂取できる状態で飼育し，以下の実験を行なった。血糖はglucose oxidase 法で，尿糖もglucose oxidase を含む試験紙（Tes-Tape）で測定した。耐糖能は1㎎／g 体重のブドウ糖を10％溶液で腹腔内注射し，0，30，60分に眼窩静脈洞より採血した血糖で表わした。

(1) ニコチナマイド大量注射の糖尿病予防効果の検討

18匹の雌NODマウス（92±10日令，mean ± SD）を同腹の仔が偏らないように9匹ずつ2群に分け，一方にはニコチナマイド 0.5 ㎎／g 体重を毎日皮下注射し，他の群は無処置で対照群とした。ニコチナマイドは少くとも40日間，平均72日間注射した。

４０日間に無処置群のマウス９匹のうち６匹が顕性糖尿病を発症したのに対し，ニコチナマイド注射群では１匹も発症を見ず，有意の予防効果が示された（P ＜ 0.02）。注射群の耐糖能は正常マウスと差がなく，膵島炎も軽度に止まった。

(2) ニコチナマイド大量注射の糖尿病治療効果の検討

１２匹の雌NODマウスを用いて治療実験を行なった。６匹に対しては初めて尿糖強陽性となった日から，他の６匹は強陽性が１－２週間続いた後にニコチナマイド（0.5 mg／g体重）注射を開始した。途中で死亡したマウスを除き，少くとも４０日間注射を続けた。

尿糖強陽性となった当日から治療を開始した６匹中４匹は３週間以内に尿糖が陰性化したが尿糖発現後１－２週間放置した群では尿糖が消失したのは１匹のみであった。尿糖が陰性化したマウスは正常に近い耐糖能を示し，注射中止後も７０日間の観察期間中再発したものはなかった。

(3) 正常マウスの耐糖能に対するニコチナマイド注射の影響の検討

２０週令の雌ＩＣＲマウス１４匹の耐糖能を測定し，正常値とした。このうち５匹に２週間ニコチナマイド（0.5 mg／g体重）を注射した後再び耐糖能を測定したが，耐糖能は注射前と差がなかった。

（総　　括）

ニコチナマイド大量注射はNODマウスの糖尿病発症に対して明らかな予防効果を示した。また顕性糖尿病発症直後より注射を開始するとニコチナマイドは糖尿病治療効果も有することが示された。ニコチナマイドのNODマウスの糖尿病に対する作用機序は未だ明らかではないが，本研究の結果は膵島炎に基づくＩDDMの成因に pyridine nucleotide 代謝異常が関与していることを示唆している。

現在のＩDDMの治療法は内因性インスリンの不足を注射により補充する補償療法である。しかしＩDDMの初期には一過性にせよ寛解期が認められる例が少くなく，早期の適切な治療により膵島機能を回復せしめ，糖尿病を治ゆさせる可能性があると考えられる。本研究で示されたニコチナマイドの治療効果はこの可能性を強く支持している。

論文の審査結果の要旨

本論文は，Ｉ型糖尿病の疾患モデル動物であるNODマウスを用いて，ニコチナマイド大量注射により自然発症の膵島炎の進行が抑制され，耐糖能が改善されることを明らかにしたものであり，発症初期のＩ型糖尿病の膵島機能障害が可逆的であることを示している。

また本論文の結果は自己免疫機序におけるニコチナマイド代謝の重要性を示唆しており，学位授与に価する研究と考える。