

| | |
|--------------|---|
| Title | I型糖尿病の成因と発症予防に関する研究 : NODマウスにおける分析 |
| Author(s) | 中島, 弘 |
| Citation | 大阪大学, 1986, 博士論文 |
| Version Type | |
| URL | https://hdl.handle.net/11094/35245 |
| 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、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。 |

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

| | | | |
|---------|--|---------|----------|
| 氏名・（本籍） | なか 中 | じま 島 | ひろむ 弘 |
| 学位の種類 | 医 | 学 | 博 士 |
| 学位記番号 | 第 | 7 2 1 8 | 号 |
| 学位授与の日付 | 昭和 61 年 3 月 25 日 | | |
| 学位授与の要件 | 医学研究科 内科系専攻 学位規則第 5 条第 1 項該当 | | |
| 学位論文題目 | I 型糖尿病の成因と発症予防に関する研究 —NODマウスにおける分析— | | |
| 論文審査委員 | (主査) 教授 垂井清一郎 (副査) 教授 岸本 進 教授 藤田 尚男 | | |

論 文 内 容 の 要 旨

(目 的)

NODマウスは膵島炎にひきつづき、メスにおいてインスリン依存型糖尿病を高率に発症することから、I 型糖尿病に関する最適の疾患モデル動物と考えられている。ニコチン酸アミド (NA) はメスNODマウスの自然発症糖尿病に予防効果を有すること、本来メスより糖尿病発症率の低いオスNODマウスの糖尿病はサイクロフォスファミド (CY) によって誘発可能であることが明らかとなっている。今回は主として成因における抗体依存性細胞媒介性細胞傷害 (ADCC) の役割とNAの作用機序を分析する目的で以下の検討を行なった。

- ① オスNODマウスのCY誘発糖尿病に対するNAの予防効果を調べた。
- ② CYによって影響を受けるとされる免疫反応の一つであるADCC活性をメスNODマウスにおいて測定した。
- ③ ADCCに対するNAの作用をin vitroにおいて解析した。

(方 法)

膵島炎が進行しつつある15週令のオスNODマウスに、(A)マウスにおけるADCCを増強することが知られる200 mg/kgのCYを1回腹腔内投与、(B)対照として同容量の生理的食塩水を1回腹腔内投与、(C)200mg/kgのCYを1回腹腔内投与後、500 mg/kgのNAを連日皮下投与、(D)対照としてNAに代えて同容量の生理的食塩水を連日皮下投与した。膵組織はブアン固定後、ヘマトキシリン・エオジン染色した。またADCCは自然発症糖尿病発症前 (5~16週令) および発症直後 (17~20週令) のメスNODマウスまたは対照の同週令ICRマウス脾細胞を効果細胞として、放射性クロム標識ヒトO型赤血球を標的細胞にし、

標的細胞に特異的な抗体の存在下、クロム放出から測定した。

またADCCに対するNAの作用をCallewaertらの方法（1978）に基いて酵素学的手法によって解析した。

（成績）

生理的食塩水1回投与のみのB群では20日間の観察期間中に顕性糖尿病を発症したものはなかったが、CYを投与したA群では顕性糖尿病が出現し、20日以内に累積発症率は90%に達した（ $P < 0.005$ ）。D群の発症率はA群とほぼ同様に87.5%と高率であったが、連日NAを投与したC群ではCY誘発糖尿病の発症は強く阻害され、14.3%にとどまった（ $P < 0.005$ ）。膵組織では、CY誘発糖尿病個体に強い膵島炎を認め、膵島構築の破壊と膵島細胞の減少が著明であったが、NA投与によりこれらの変化は極めて軽度にとどまり、膵島は組織学的にはほぼ正常に保たれていた。

メスNODマウスの脾細胞のADCC活性は糖尿病発症以前には原種である非糖尿病系のICRマウスと有意差を認めなかったが、発症後には $36.7 \pm 12.2\%$ （mean \pm SD）と上昇し、対照ICRマウスの $14.6 \pm 11.9\%$ に比べ有意な高値を示した（ $P < 0.001$ ）。インスリン治療によって発症マウスの代謝異常を是正してもADCC活性は低下しなかった。また 0.5 mg/ml のNAはin vitroにおいてADCC活性を強く阻害した。Callewaertらの方法（1978）によるとADCCの効果細胞を酵素、標的細胞を基質とみなし、ADCC反応を酵素学的に解析可能であるが、この手法に基いて検討した結果、NODマウス脾細胞によるADCC反応はNAによって非拮抗的に阻害され、みかけの阻害定数（ K_i ）は 0.5 mg/ml であった。

（総括）

- ① ADCC活性を増強させることが知られているCY処置により、NODマウスの糖尿病が誘発されたこと、および自然発症糖尿病の発症に呼応して脾細胞のADCC活性が高まることから、NODマウスの糖尿病の成因に関係した免疫異常の中でADCCなどの細胞傷害反応が重要であることが示された。
- ② NAは非拮抗的にADCCを阻害した。このことからNAは免疫調節的な作用を介してNODマウスの糖尿病発症予防に働くことが示唆され、糖尿病の成因と直接的な関係を有する予防および治療手段としてNAが有効であると考えられた。

論文の審査結果の要旨

本研究は、I型糖尿病の成因と予防法を検討する目的で、本疾患のモデル動物NODマウスの自然発症糖尿病を詳細に分析した結果、その病因に抗体依存性細胞媒介性細胞傷害（ADCC）などの免疫反応が重要であることを示した。また自然発症およびサイクロフォスファミドにて誘発したNODマウスの糖尿病に発症予防効果を示したニコチナマイドの作用機序をADCCの面から検討し、ニコチナマイドがADCCに阻害作用を有することを、その阻害機構とともに明らかにした。以上、本研究はI型糖尿病の成因とその予防法に対し有益な示唆を与える研究であり、学位に値すると判断された。