



Title	やせ型糖尿病(NOD)マウスの膵島における形態学的変化
Author(s)	栗原, 宏子
Citation	大阪大学, 1986, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/35586
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

【5】

氏名・(本籍)	栗 原 宏 子
学位の種類	医学博士
学位記番号	第 7331 号
学位授与の日付	昭和61年5月12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	やせ型糖尿病(NOD)マウスの膵島における形態学的変化
論文審査委員	(主査) 教授 藤田 尚男 (副査) 教授 垂井清一郎 教授 橋本 一成

論文内容の要旨

〔目 的〕

I型糖尿病では膵島炎が起こることが知られているが、ヒトでは膵島炎の形態学的な経過を糖尿病の発症前から検索することは不可能である。一方、I型糖尿病モデル動物には自然発症のものはほとんどなかったが、近年、自然発生的に膵島炎と糖尿病を起こす系としてNOD (Non-obese diabetic) マウスが確立された。私は、NODマウスにおける胎生期から糖尿病発症までの膵島の形態学的変化を観察し、糖尿病発症の原因と過程を考察した。

〔方 法〕

胎生17日から生後37週までの雌NODマウス計50匹と、対照としてNODマウスの母系のJcl-I C Rマウスの雌を用いた。光顕用には3%グルタルアルデヒドまたはブアン液で灌流固定し、膵を摘出した後、脱水、包埋を行った。薄切片はヘマトキシリン-エオジンまたはアルデヒド-フクシン染色を行った。電顕用には3%グルタルアルデヒドと1%四酸化オスミウムで膵を二重固定し、脱水、包埋の後、超薄切片を作って観察した。免疫細胞化学としては、この超薄切片で抗インスリン血清を第一抗体とするプロテインA-金法を行った。一方、ウイルス検索のための免疫組織化学では、膵の凍結切片を抗KiMSV (Kirsten murine sarcoma virus) (NIHxeno) 血清、次いでFITC標識抗ヤギIgG血清と反応させ、蛍光顕微鏡で観察した。

〔成 績〕

A. 膵島の形態

1. 光学顕微鏡所見 4週令頃より単核の細胞の膵島への浸潤が一部のNODマウスで認められる。

浸潤は膵島の一側より生じ、一部は膵島を取り囲むように広がる。浸潤細胞は大部分が小リンパ球であるが、大リンパ球、形質細胞、貪食細胞なども含む。浸潤の程度は同一週令でもマウスにより、また同一マウスでも膵島により差がある。まず、浸潤細胞に近い膵B細胞が崩壊しはじめ、浸潤細胞に次第に置換されてゆき、最終的には膵B細胞がほとんど消失し、膵島の大部分が浸潤細胞に覆われる。しかし、糖尿病発症前後には次第にこれらの細胞も消失してゆき、アルデヒドーフクシンで青染されない非常に小さな膵島だけが残る。

2. 電子顕微鏡所見 2週令ですでに単核の細胞が膵島内または周辺に出現しはじめる。これらの浸潤細胞は、主にリンパ球と少数の単球である。形質細胞の出現は遅く、主に浸潤細胞塊の周辺に少数みられるだけである。これらの細胞の一部は膵島細胞に密接し、やがて膵B細胞に変性破壊をおこす。膵B細胞の崩壊過程は大きく2つに分類できる。1つは正常の形のインスリン顆粒が細胞質内に充満するもの。他の1つは、電子密度の低い大きな楕円形の顆粒が充満するものである。後者の顆粒はプロテインA-金法により濃縮度の低いインスリンまたは形がやや異なるインスリンの顆粒と思われる。これらの細胞にはゴルジ装置や粗面小胞体の内腔の拡張、核濃縮がおこり、やがて崩壊してゆく。その破片は貪食細胞に取込まれ、処理される。発症前後では正常の膵B細胞はみとめられなくなっている。また、膵A・D細胞も、細胞浸潤が高度になるとゆっくり崩壊してゆく。

B. ウィルス

電顕で観察した胎生期を含むすべてのNODマウスで、1-10%の膵B細胞の粗面小胞体内腔にウィルス様粒子がみとめられた。しかし、膵A・D細胞や外分泌細胞ではみられない。粒子は、その断面から、中空の球または筒状の芯を持ち、粗面小胞体膜から得た膜をかぶっていると考えられ、その形からレトロウィルスと同定された。抗レトロウィルス血清による免疫組織化学では、膵島の1-20%の細胞で、細胞質内に陽性反応がみられた。しかし、外分泌細胞やJcl-ICRマウスの膵では、膵島も含めて無反応であった。

[総括]

1. 電顕による観察から、光顕によって細胞浸潤が出現するとされている時期（4週令）よりも、はるか以前、すなわち2週令頃にすでに軽い浸潤がみられ、膵B細胞の変性がこの頃より少しずつおこることがわかった。
2. 細胞浸潤や細胞変性が進み、膵B細胞がほとんど破壊されてはじめて糖尿病が発症する。また、膵B細胞の変性過程には2種類あった。
3. 観察したすべてのNODマウスにおいて、胎生期から、一部の膵B細胞の粗面小胞体腔内にウィルス様粒子がみとめられた。また、抗レトロウィルス抗体で一部の膵島細胞の細胞質が陽性反応を示した。このウィルス抗体は母系のJcl-ICRマウスに反応させても陽性反応がみられず、このウィルスによる垂直感染が膵島への細胞浸潤や膵B細胞の破壊をおこす原因になっている可能性が推測される。

論文の審査の結果の要旨

本論文は電子顕微鏡と免疫細胞化学的諸方法を用いて、糖尿病系のマウス（NODマウス）の胎仔から成熟期にいたる全例のラ氏島B細胞にレトロウイルスが存在することを発見し、ある程度成長した頃からラ氏島にリンパ浸潤が起こり、B細胞が変性し、糖尿病が発症していく過程を明らかにしたものである。

医学博士の学位を授与するに十分な価値を有するものと認める。