

Title	Endothelial and microvascular abnormalities in the islet of non-obese diabetic (NOD) mice-Transmission and scanning electron microscopic studies
Author(s)	山本, 浩司
Citation	大阪大学, 1993, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/38163
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 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

氏 名	やま もと こう じ 山 本 浩 司
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 1 0 6 6 7 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 5 年 3 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当 医 学 研 究 科 内 科 系 専 攻
学 位 論 文 名	Endothelial and microvascular abnormalities in the islet of non-obese diabetic (NOD) mice — Transmission and scanning electron microscopic studies (NOD マウスの膵島血管内皮細胞および微小循環の異常：透過型および走査型電子顕微鏡による研究)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 松 沢 佑 次 (副査) 教 授 橋 本 一 成 教 授 鎌 田 武 信

論 文 内 容 の 要 旨

(目 的)

当教室では、発症早期と考えられる I 型糖尿病患者の膵組織の観察により、血管内皮細胞の変性壊死や MHC 抗原の発現増強などを明らかにし、また膵島血管の閉塞像等、微小循環の障害も存在することを示唆してきた。しかし、ヒト膵組織では発症前段階の形態学的所見を観察することは困難である。そこで、本研究では、膵島炎から I 型糖尿病の発症にいたるまでの過程における膵島毛細血管異常を形態学的に明らかにする目的で、I 型糖尿病のモデル動物である NOD マウスを用い、糖尿病を発症する前段階での膵島毛細血管内皮細胞および膵島内血管構築の変化を観察した。

(方 法)

雌 NOD マウスを specific pathogen free 条件下で飼育し、糖尿病を発症していない 2～3 週令 8 匹、10～15 週令 10 匹を用いた。また、対照には NOD マウスと同様に飼育した B10. GD マウスおよび JCL-ICR マウスを用いた。

膵島内血管構築の観察には、ヘパリン加乳酸リングルでマウスを灌流した後、メタクリレート樹脂を注入し、膵臓を取り出し樹脂を硬化させた。20% KOH で膵組織を融解して血管の鋳型を作成し、次亜塩素酸ナトリウム水溶液に浸漬した後、洗浄・乾燥を行ない、白金をイオンコーティングして走査電顕で観察した。

血管内皮細胞の観察には、マウスをグルタルアルデヒドで灌流固定し、実体顕微鏡下に膵島を切り出し、オスミウムにて後固定した。その後、透過電顕にて観察した。

(成 績)

1) 2～3 週令：膵臓を光顕で観察すると、膵島炎は明らかでなかった。樹脂注入標本における膵島内血管構築も対照マウスと同時に密な血管網を形成していた。透過電顕で観察すると、対照マウスにおいては、膵島の毛細血管内皮細胞は表面平滑で、fenestration は良く発達していた。しかし、NOD マウスの膵島内にはしばしば浸潤リンパ球が認められ、そのリンパ球の近傍にある毛細血管内皮は、細胞質突起や微絨毛の数が対照に比べて有意に増加して表面は不整となっており、fenestration も減少していた。

2) 10～15 週令：膵臓を光顕で観察すると、ほとんど全ての膵島で著明なリンパ球浸潤が認められた。膵島内血管構築では、多くの膵島において血管網がほとんど消失している部分が認められた。このような部位では、拡張した小血管が毛細血管網中心部と膵島周辺部を連絡しているのみで、血管網が非常に疎となっていた。また、その近傍では、

血管内腔の著しく不整な部分や、血管が閉塞している像も認められた。一方、血管内皮細胞に関しては、多数のリンパ球に囲まれた内皮細胞は丈が高く、fenestrationは減少していた。すなわち、リンパ球浸潤部における内皮細胞は高内皮細静脈 (high endothelial venule) 様となっており、リンパ球が高内皮細静脈の内皮細胞を通過している像や、血管内皮細胞自体が内腔側に立ち上がっている像も認められた。

(総括)

1) 光顕的に膵島炎が観察されない2~3週令のNODマウスの膵において、電顕的には浸潤リンパ球が時に認められ、リンパ球浸潤に一致して毛細血管内皮細胞の微絨毛や細胞質突起の増加などといった毛細血管内皮細胞の形態学的異常が存在した。

2) 糖尿病発症直前の10~15週令ではリンパ球浸潤が著明で、浸潤部位と考えられる領域では血管腔の狭窄、閉塞像が認められ、血管網が非常に疎となるなど膵島内血管構築が著しく乱れていた。また、内皮細胞に高内皮細静脈様の変化が認められ、これがリンパ球の通過部位であることが示唆された。

論文審査の結果の要旨

I型糖尿病は膵島へのリンパ球浸潤により膵 β 細胞が傷害され発症すると考えられているが、発症前段階のヒト膵組織を形態学的に観察することは困難である。本研究では、膵島炎にひき続きI型糖尿病を発症するモデル動物であるNODマウスを用い、膵島炎のごく初期においても毛細血管内皮細胞の形態学的異常が存在することを明らかにした。また、糖尿病発症直前では膵島内血管構築が著しく乱れており、毛細血管後細静脈は高内皮化し、その内皮をリンパ球が通過することを明らかにした。

本研究は、I型糖尿病の発症における血管病変の役割をはじめて明らかにしたものであり、発症機構の解明に貢献するものである。よって、博士(医学)の学位に値すると判断される。