

学 位 論 文 題 名

Pathomorphological Studies of Pancreatic Islets  
of Spontaneous Diabetes Mellitus in Cattle

（ウシの自然発生糖尿病の膵島病変に関する病理形態学的研究）

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

ウシを始めとする草食動物における糖尿病の発生は極めて少ないとされている。現在まで、糖尿病と正確に診断されたウシの報告例は12例に過ぎない。これらの報告例では、臨床病理学的所見が主に述べられ、高血糖症、低インシュリン血症、多尿、多飲多渴、削瘦、さらにはケトーシス、昏睡などが認められている。一方、病理学的変化はこの中の数例について記述され、膵島の萎縮、減数、 $\beta$ 細胞の消失あるいは空胞変性、リンパ球の膵島浸潤などが記載されている。

本論文では、ウシの慢性糖尿病ならびに持続性ウイルス性下痢症に見いだされた急性糖尿病を形態学的に検索し、ウシの自然発生糖尿病の膵島病変を明らかにするとともに、本病の病理発生について考察した。

1 ウシの慢性糖尿病に見られた膵島病変

検索した本病 5例（6～48ヶ月齢）に共通して認められた特徴的变化は、膵島の萎縮と減数、膵島の代償性腫大ならびにリンパ球性膵島炎であった。とくに膵島の減数は顕著であり、単位面積（7 x 7 mm<sup>2</sup>）当たりの膵島数は対照牛の 20～80%であった。萎縮し

た膵島の直径は、対照牛が 110 ~ 230 $\mu\text{m}$  であつたのに対し、20 ~ 130 $\mu\text{m}$  であつた。これらの萎縮した膵島は、細胞質に極めて乏しく、円形ないし楕円形の核を持つ細胞で構成されていた。残存した膵島の免疫組織化学的検索では、インシュリン ( $\beta$ ) 陽性細胞の含有率は 0 ~ 35% で、このほかグルカゴン ( $\alpha$ ) およびソマトスタチン ( $\delta$ ) 陽性の細胞が僅かに認められた。電子顕微鏡下では、萎縮した膵内分泌細胞は、無顆粒かあるいは僅かの分泌顆粒を含む細胞質に乏しい細胞であつた。分泌顆粒は電子密度の高い球形の芯と、それを取り巻く電子密度の低い層からなる 2 重構造を示す  $\alpha$  細胞顆粒であつた。

一方、代償性に腫大した膵島は、空胞変性を示す細胞で構成され、これらの細胞は、免疫組織化学的に脱顆粒した  $\beta$  細胞であつた。空胞変性細胞は電子顕微鏡下では、細胞質内に、腫大あるいは崩壊した糸粒体と拡張した滑面小胞体、高電子密度の芯とこれを取り巻く広い空隙を持った分泌顆粒が疎に認められた。また細胞間隙には、崩壊した細胞小器官が散在していた。

リンパ球浸潤を特徴とする膵島炎は、萎縮膵島よりも腫大膵島に好発していた。リンパ球は膵島内あるいは膵島周縁に浸潤し、膵内分泌細胞は空胞変性・壊死を示し、まれに石灰小球の沈着を伴っていた。また、線維化を伴う慢性化した膵島炎も散見された。抗ウシ IgG 抗体による免疫組織化学では、萎縮膵島には IgG の沈着は認められなかったが、腫大膵では 4 例の膵島内分泌細胞の細胞質に IgG の沈着が認められた。

以上のように、萎縮膵島では  $\beta$  細胞が完全あるいは顕著に欠落し、腫大した膵島では  $\beta$  細胞が空胞変性あるいは崩壊していた。これらの所見は、本病の膵島病変が  $\beta$  細胞の選択的変性・崩壊に始まることを示している。また、腫大膵島への IgG の沈着は膵内分泌細

胞に対する自己抗体の存在を、腫大膵島に好発したリンパ球性膵島炎は膵島における細胞性免疫異常を示すもので、ヒトのインスリン依存性糖尿病（IDDM）の慢性型に見られる病理組織像に極めて類似するものであった。以上から、今回認められたウシの慢性糖尿病の膵島病変の発生には、自己免疫が強く関与するものと考えられた。

このほか、膵島には石灰小球（1例）や膵内分泌細胞の細胞質内にはグリコ-ゲンの沈着（2例）が認められた。前者は psammoma bodyに類似した構造を示し、変性・壊死に陥った膵内分泌細胞における異栄養性石灰沈着と解された。後者は高血糖症に続発した二次的変化と解され、 $\beta$ 細胞の空胞形成に、一義的には関与していないものと考えられた。

## 2 ウシの持続性ウイルス性下痢症（BVD）ウイルス感染症に続発した急性糖尿病の膵島病変

BVDウイルスに持続感染した30例のウシを病理組織学的ならびに免疫組織化学的に検索し、その中の4例（6～48ヶ月齢）に続発性急性糖尿病を見いだした。この4例を含む全例の消化管には慢性のBVD病変が認められ、かつ抗BVDウイルス抗体を用いた免疫組織化学的検索で、消化管粘膜上皮細胞ならびに粘膜固有層のリンパ球に、BVDウイルス抗原が証明された。

膵島の膵内分泌細胞は単位面積（ $50 \times 50 \mu\text{m}^2$ ）当たり、対照牛の43～59%に減少していた。大部分の膵内分泌細胞は空胞変性を示し、免疫組織化学的には著しい脱顆粒を示す $\beta$ 細胞であった。これら空胞変性を示す膵内分泌細胞のほかに、細胞質の好酸性濃縮、核濃縮あるいは核崩壊などを示す細胞も認められた。また、リンパ球の浸潤を特徴とする膵島炎がしばしば認められた。リンパ球は膵島

周縁あるいは膵島内に浸潤し、膵内分泌細胞は著しく腫大あるいは空胞変性を示していた。

抗ウシIgG抗体を用いた免疫組織化学的検索では、全例の膵島の膵内分泌細胞の細胞質に、IgGの沈着が認められた。また、膵内分泌細胞は抗BVDウイルス抗体に反応を示さなかった。

以上の膵島病変は、糖尿病の急性期の変化と考えられ、 $\beta$ 細胞の減数と空胞変性による脱顆粒が、本病発症の直接的成因と考えられた。一方、残存した正常膵島の膵内分泌細胞には有糸分裂像が、また、抗インスリン抗体に陽性反応を示す膵島外膵内分泌細胞の増加、膵管上皮細胞の過形成が認められた。これらは減退したインスリン分泌能に対する代償性の変化とみなされるが、インスリン欠乏を完全に代償し得る程の変化ではないと考えられた。リンパ球性膵島炎ならびに膵島へのIgGの沈着は、本膵島病変の組織発生に細胞性免疫および液性免疫の異常が深く係っていることを示唆するものであった。さらに、BVDウイルス抗原が膵内分泌細胞には証明されなかったことから、本例における糖尿病の発生機序は、ウイルス感染に端を発する自己免疫機構の異常が関与するヒトのIDDMにおけるそれと同じ範疇に入るものと考えられた。

## 学位論文審査の要旨

主 査 教 授 板 倉 智 敏  
副 査 教 授 菅 野 富 夫  
副 査 教 授 橋 本 晃  
副 査 助 教 授 橋 本 善 春

学位論文題名

### Pathomorphological Studies of Pancreatic Islets of Spontaneous Diabetes Mellitus in Cattle

(ウシの自然発生糖尿病の膵島病変に関する病理形態学的研究)

ウシをはじめとする草食獣における糖尿病の発生は極めて少ない。申請者は、ウシに自然発生した慢性糖尿病と、持続性ウイルス性下痢症 (BVD) ウイルス感染に続発した急性糖尿病の膵島病変を形態学的に研究した。

慢性糖尿病に関しては、5例 (6~48か月齢) を検索した。これら5例に共通して、以下の特徴的病変が認められた。まず、膵島の減数が顕著であり、単位面積当たりの膵島数は、対照牛の20~80%であった。残存した膵島は萎縮し、ここでは、B細胞が完全あるいは顕著に欠落していた。一方、代償性に腫大した膵島も認められ、ここではB細胞が空胞変性あるいは崩壊していた。これらの所見は、本病の膵島病変がB細胞の選択的変性・崩壊に始まることを示していた。腫大した膵島の膵内分泌細胞の細胞質にはIgGの沈着が認められ、これは膵内分泌細胞に対する自己抗体の存在を示していた。また、腫大した膵島にはリンパ球性膵島炎が好発し、これは膵島における細胞性免疫異常を示唆していた。以上の変化は、ヒトのインスリン依存性糖尿病の慢性型に酷似し、膵島病変の発生には自己免疫が強く関与するものと考えられた。

次に、BVDウイルスに持続感染した30例のウシを、組織学的ならびに免疫組織化学的に検索し、その中の4例 (6~48か月齢) に続発性糖尿病を見いだした。これら4例の膵島の膵内分泌細胞は、単位面積当たり、対照牛の43~59%に減少していた。萎縮した膵島は脱顆粒したB細胞で構成され、膵内分泌細胞の細胞質にはIgGの沈着が認められた。また、リンパ球浸潤を特徴とする膵島炎がしばしば認められた。以上の膵島病変は、糖尿病の急性期の変化と考えられた。本例の糖尿病の発生には、膵内分泌細胞にBVDウイルス抗原が証明されなかったことから、ウイルス感染に端を発する自己免疫機構の異常が関与するものと解された。

以上のように、申請者は、ウシの糖尿病に関し、形態学的立場から多くの知見を提供した。よって審査員一同は、谷山弘行氏が博士 (獣医学) の学位を受けるに十分な資格を有するものと認めた。