

Correlation between Metabolic and Histopathological Changes in the Myocardium of the KK Mouse: Effect of Diltiazem on the Diabetic Heart

著者	島田 敏實
journal or publication title	博士学位論文要旨 論文内容の要旨および論文審査結果の要旨 / 金沢大学大学院医学研究科
volume	平成7年7月
page range	49
year	1995-07-01
URL	http://hdl.handle.net/2297/15299

学位授与番号	医博乙第1301号
学位授与年月日	平成6年6月15日
氏名	島田敏實
学位論文題目	Correlation between Metabolic and Histopathological Changes in the Myocardium of the KK Mouse -Effect of Diltiazem on the Diabetic Heart-
論文審査委員	主査 教授 松田 保 副査 教授 小林 健一 教授 馬 淵 宏

内容の要旨及び審査の結果の要旨

冠動脈硬化や高血圧に起因しない心筋障害が糖尿病ではみとめられ、その心筋の組織変化は心筋の細小血管腔の狭小化、内皮細胞の増殖による血管壁の肥大、ムコポリサッカライドの集積、心筋細胞の肥大、心筋間質の線維化等で特徴付けられ、糖尿病性心筋症 (diabetic cardiomyopathy) ともいわれている。糖尿病心筋に起る代謝異常の自然経過を数量的に検討した報告はこれまでほとんどない。non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM) のモデル動物であるKKマウスでは心筋細胞のカルシウム濃度が著増していると報告されている。そこで著者は、KKマウスの心筋を用いて、NIDDM心筋における代謝的变化と組織障害、およびこれらに対するcalcium antagonist (Diltiazem) の効果を数量的に明らかにしようとした。【研究方法】雄性DDYマウスを対照とし (DDY)、雄性KKマウスをDiltiazem非投与群 (KKs)、150 $\mu\text{g}/\text{Kg}\cdot\text{day}$ 腹腔投与群 (KKd1)、300 $\mu\text{g}/\text{Kg}\cdot\text{day}$ 腹腔投与群 (KKd2) の3群に分けた。心筋の蛋白量はCoomassie Brilliant Blue G250を添加して定量し、LDH活性はLDH Monotest[®]を使用した。LDH分画像は寒天ゲル平板電気泳動法により得た。心筋肥大の指標として細胞横径を100細胞につき計測し、心筋間質の線維化はpoint-counting法により評価した。【研究成績】1) LDH分画比 (LDH₄+LDH₅) / (LDH₁+LDH₅) でみると、DDYで好氣的代謝 (LDH比の増大) を示し、KKsでは嫌氣的代謝 (LDHの減少) を示していた。KKd2のLDH分画比は、15週齢でのみKKsよりも大で、Diltiazemの投与は早期で有効であった。2) 心筋細胞横径は各群で加齢とともに増大したが群間で有意差を示さなかった。3) 間質線維化はDDYでは加齢による変化を示さなかったが、KKsでは15週齢から加齢とともに増大した。KKsにおける間質線維化の増大はDiltiazem (KKd2) で完全に抑制された。以上の結果から、KKマウス心筋細胞は10週齢から肥大が始まり、心筋の代謝は15週齢から強い嫌氣的代謝状態となり、間質線維化は15週齢から著しくなることが示された。また、Diltiazemは血糖値に影響せず、心重量や蛋白量にも変動を及ぼさなかったが、KKマウスのLDH比は軽度かつ早期でのみ増大 (好氣的状態) した。DiltiazemがKKマウスの線維化を15週齢以後著明に抑制した事実から、NIDDMの心筋病変に対するCa拮抗薬の抑制作用が示された。

本論文は、NIDDMの心筋障害をLDH isozyme及びCa拮抗薬の効果から考察し、同薬の線維化抑制効果を明確にした点、いわゆる糖尿病性心筋症の研究に資する労作と評価される。