

図 3 : 肝機能モニターを併用した MPTP 連続投与によるパーキンソン病モデルの作出

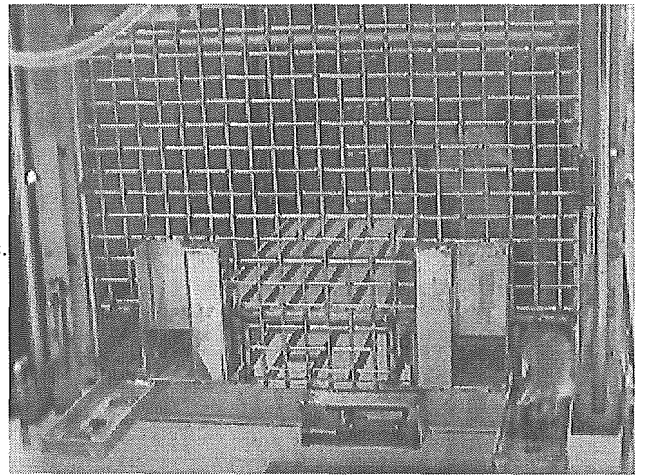
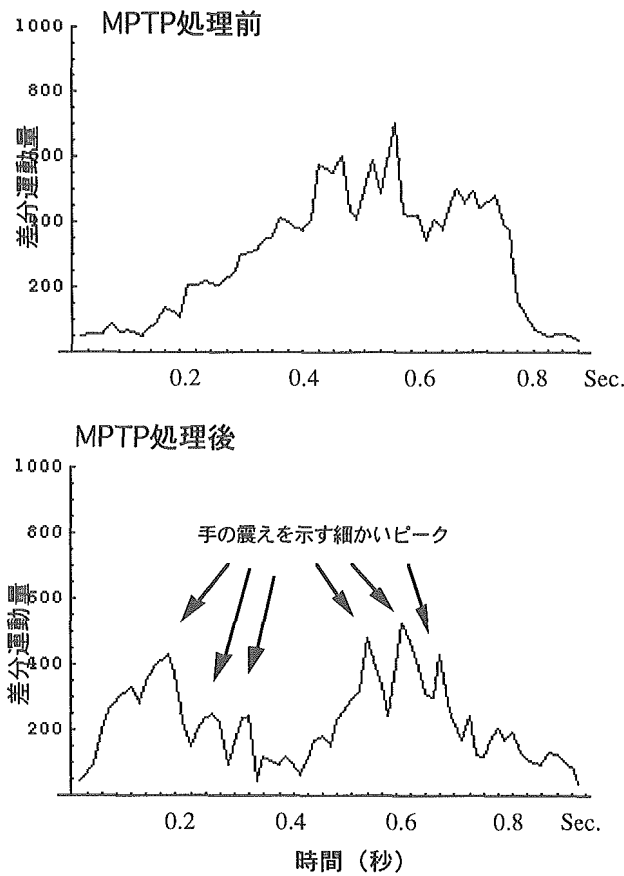


図 4 : 自動行動解析システムによる手の動きを重症度解析

成熟カニクイザルにおける脂肪代謝調節機構の解析

分担研究者 吉田高志（国立感染研・筑波霊長類センター）

研究要旨

生活習慣病の原因の一つとして注目される肥満の解明を図る目的で、霊長類センターの成熟カニクイザル(雌49頭、雄55頭)を対象として、脂肪代謝とその調節機構について、脂肪組織で合成され血流に放出されるサイトカインであるレプチンとアディポネクチンに注目して解析を行った。その結果、肥満を改善する効果が、アディポネクチンに有る可能性が示唆された。ヒトと脂肪代謝系の類似したカニクイザルを対象とするさらなる検討が要望される。

A. 研究目的

我々は、ヒトの代謝性疾患の実験モデルとしてカニクイザルを対象とし解析を加えてきた。特に脂肪代謝においては、ラット、イヌ、ウサギ等は、ヒトとはかなり異なる様相を呈していることが知られており、その点においてはカニクイザルがヒトのモデルとして適している。ところで、糖尿病や高血圧症、動脈硬化症等の生活習慣病は、多くの場合、肥満が発症の引きがねとなっている。我々の調査によると、霊長類センターの繁殖用の雌カニクイザルであっても6歳齢を過ぎる頃から徐々に肥満個体が発生し始め、9歳齢ごろには全体の10%程度を占めるようになり、その後は年齢とともに増加し、16歳齢頃には肥満個体が過半数を占めるようになることが明らかとなった(Chen et al., 2000)。これらのカニクイザルを対象として、肥満についての詳細を明らかにしヒトの実験モデル化を図る事を試みた。

B. 研究方法

対象動物は9歳齢から20歳齢にわたる雌49頭、雄54頭である(図1)。ヒト用のラジ

オイムノアッセイ測定キット(LIN, PL-84K)によるカニクイザル血中レプチン等の濃度測定の信頼性については既に確認が取られているものの、アディポネクチン(LIN, HADP-61HK)についてのそれは未だ確認されていないため、カニクイザル正常血清を段階稀釈し、ヒト標準品のそれとを比較した。血清タンパク濃度、血糖値、総コレステロール濃度および中性脂肪濃度の測定は血清自動分析装置によった。測定値の解析には単回帰分析法を採用した。

C. 研究結果

ヒト用のアディポネクチン・ラジオイムノアッセイ測定キットがカニクイザルのその測定に適用できるかどうかの検討のため、キット添付のヒト由来標準品と正常カニクイザル血清標本とで測定結果を比較した(図2)。その結果、両者の間に良好な並行性が認められ($p>0.05$)、本キットがカニクイザルでの測定に十分適合するものと判断された。

対象とした動物の年齢、体重およびそれぞれの測定値の平均値と標準偏差を表1に示す。さらに測定項目間の相関関係を示す

相関行列を示した。雌の場合、統計学に有意な相関関係 ($r>0.2875$, $p<0.05$) が検出されたのは、体重と中性脂肪との間であった(表2)。さらに中性脂肪と血糖値の間にも強い関係が認められ、雌カニクイザルの肥満が高脂血症・糖尿病と深い関係にあることが明らかになった。さらにインシュリンとレプチンとが正の関係にあったことから、糖尿病発症と脂質代謝との間の深い関係が明らかになった。ところで、レプチンと同様に脂肪組織で合成され、血流に放出されるサイトカインの一種であるアディポネクチンは、レプチンやインスリンとは逆の挙動を呈し、さらに体重とも負の相関が認められた。

雄の場合も、統計学的に有意な相関関係 ($r>0.2732$, $p<0.05$) が中性脂肪と血糖値との間に認められたが、血糖値は体重と負の相関を呈し、雌の場合とは異なる構造がうかがわれた(表3)。他方、レプチンとインスリンとの関係は、雌の場合と同様に正の相関が認められ、アディポネクチンは、レプチンやインスリンとは逆の挙動を呈した。しかし、体重とは無相関であった。

D. 考察

検討項目は、三大栄養素に係わる血清タンパク濃度、血糖値、総コレステロール濃度および中性脂肪濃度とした。そしてそれらの血中濃度を制御していると考えられるインスリン、レプチンおよびアディポネクチンも測定した。とくに、レプチンおよびアディポネクチンは脂肪組織で合成され、血流に放出されて、間脳に作用し食欲を抑制したり、脂肪代謝を調節したりするサイトカインの仲間である。それらの作用についての詳細は未だ明らかではない。

脂肪組織で合成され分泌される大部分のサイトカイン類の血中濃度は、肥満とともに上昇する事が知られているのに対して、アディポネクチンは肥満の程度とは無関係か、も

しくは減少する事が知られている。さらに興味深い事には、脂肪組織で合成される多くのサイトカイン類が肥満にかかわる健康危険度(リスクファクター)を増加させる、とされているが、アディポネクチンはむしろ改善する働きを持つと言われている。本研究においてはアディポネクチンの健康危険度に対する軽減作用については検証できなかったものの、雌の場合には体重と有意に負に相関していることから、肥満軽減効果を有する可能性が示唆される。また、雄の場合であっても、体重とは無相関であることから、少なくとも肥満誘発効果は無いものと期待される。

これまでの我々の検討によって肥満誘発因子についてはいくつかの解明が行なわれてきたが、肥満改善因子についての解明は遅れていた。本研究によって、アディポネクチンが肥満解消のための積極的な対策を考えるすべとなる可能性が示唆される。

E. 結論

カニクイザルを実験モデルとして肥満と、新しく注目され始めたサイトカインであるアディポネクチンとの関係が解析された。その結果、肥満の改善方途としてアディポネクチンを利用することが出来る可能性が示唆された。

F. 引用文献

Middle Age Onset of Obesity in Laboratory-reared Female Cynomolgus Monkeys, Yong Chen, Hiromi Ohtoh and Takashi Yoshida, J. Growth, 39, 53-58, 2000.

G. 研究発表

1. 論文発表

吉田高志:サルとヒトとの成長様式の比較、心理学評論 (印刷中)
Yong Chen, Fumiko Ono, Takashi Yoshida and Yasuhiro Yoshikawa,: Relationship

Between Body Weight and Hematological and Serum Biochemical Parameters in Female Cynomolgus Monkeys (*Macaca fascicularis*), *Exp. Anim.* (in press)

Takashi Yoshida, Mie Matsumuro, Sachiko Miyamoto, Yasuyuki Muroyama, Yasuko Tashiro, Yuji Takenoshita and Tadashi Sankai, : Monitoring the Reproductive Status of Japanese Monkeys (*Macaca fuscata*) by Measurement of the Steroid Hormones in Fecal Samples, *Primates*, 42, 359-367, 2001.

Sachiko Miyamoto, Yang Chen, Hidetoshi Kurotori, Tadashi Sankai, Takashi Yoshida and Takeo Machida, : Monitoring the Reproductive Status of Female Gorillas (*Gorilla gorilla gorilla*) by Measuring the Steroid Hormones in Fecal Samples, *Primates*, 42, 291-299, 2001.

Ji-Hong Liang, Tadashi Sankai, Takashi Yoshida and Yasuhiro Yoshikawa, : Immunolocalization of Proliferating Cell Nuclear Antigen (PCNA) in Cynomolgus Monkey (*Macaca fascicularis*) Testes During Postnatal Development, 30, 107-111, 2001.

Yong Chen, Hiromi Ohtoh and Takashi

Yoshida, : Middle Age Onset of Obesity in Laboratory-reared Female Cynomolgus Monkeys, *J. Growth*, 39, 53-58, 2000.

2. 学会発表

宮本幸子、陳 楊、山海 直、吉田高志、町田武生 : 雄カニクイザルの消化管組織におけるテストステロン代謝関連酵素の活性、第 26 回日本比較内分泌学会大会、2001 年 12 月、東京。

喜多 清、大西 龍、岩崎賢一、山海 直、吉田高志、伊藤雅夫 : 2G環境で継代されたマウスの骨形成、第 47 回日本宇宙航空環境医学学会、2001 年 11 月、名古屋。

喜多 清、大西 龍、岩崎賢一、山海 直、吉田高志、伊藤雅夫 : 遠心 2G負荷環境におけるマウスの継代飼育が繁殖と成長に与える影響、第 15 回日本宇宙生物科学会、2001 年 9 月、東京。

宮本幸子、陳 楊、中村紳一郎、山海 直、吉田高志、町田武生 : 雄カニクイザルの消化管組織におけるテストステロン様免疫活性物質の存在、第 48 回日本実験動物学会総会、2001 年 5 月、横浜。

陳 楊、小野文子、吉田高志、吉川泰弘 : カニクイザルの血液・血清生化学的測定値と肥満との関係、第 48 回日本実験動物学会総会、2001 年 5 月、横浜。

図1 対象動物の年齢と体重

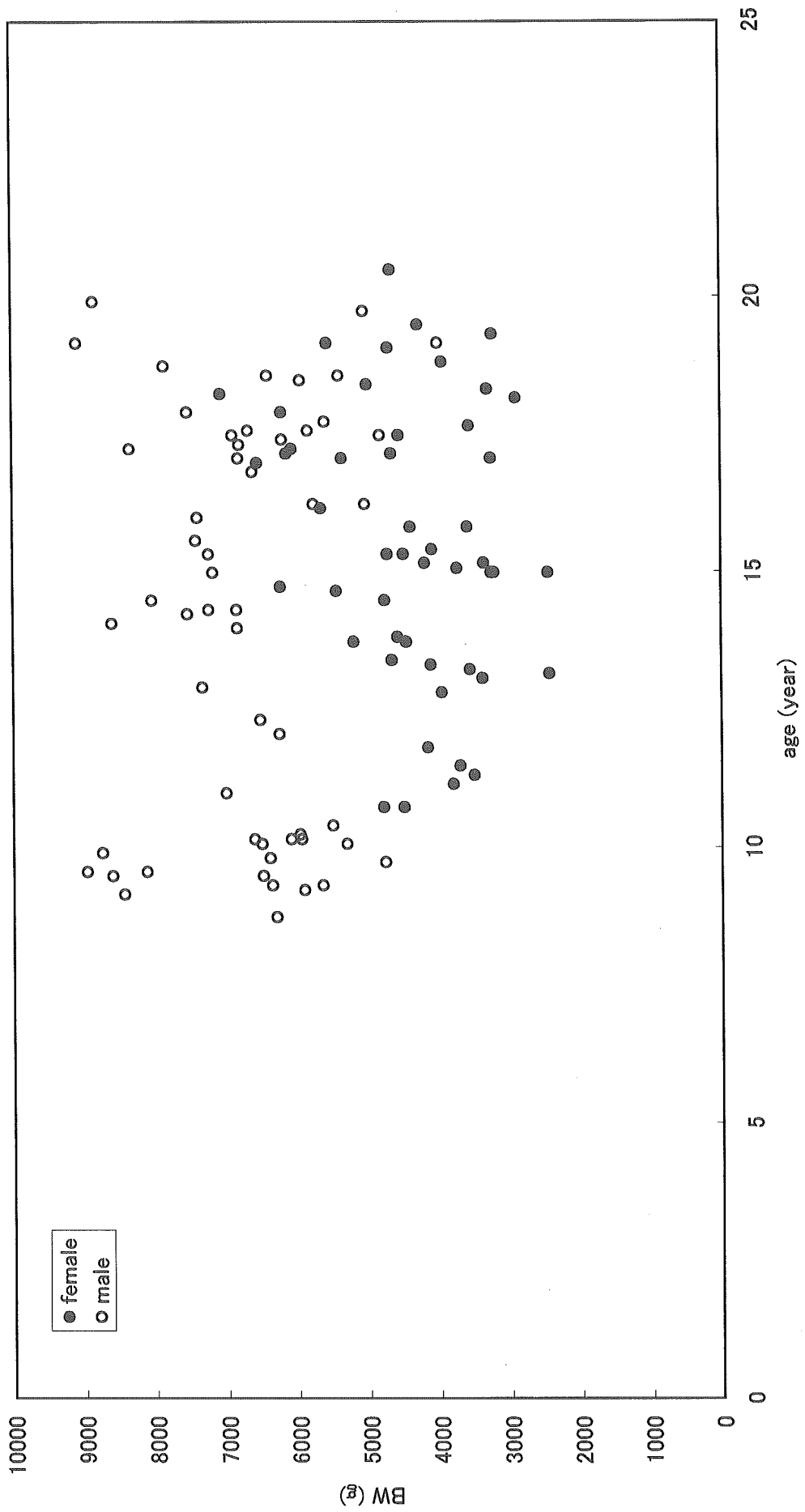


図2 Human Adiponectin RIA kitでカニクイザル血清の測定

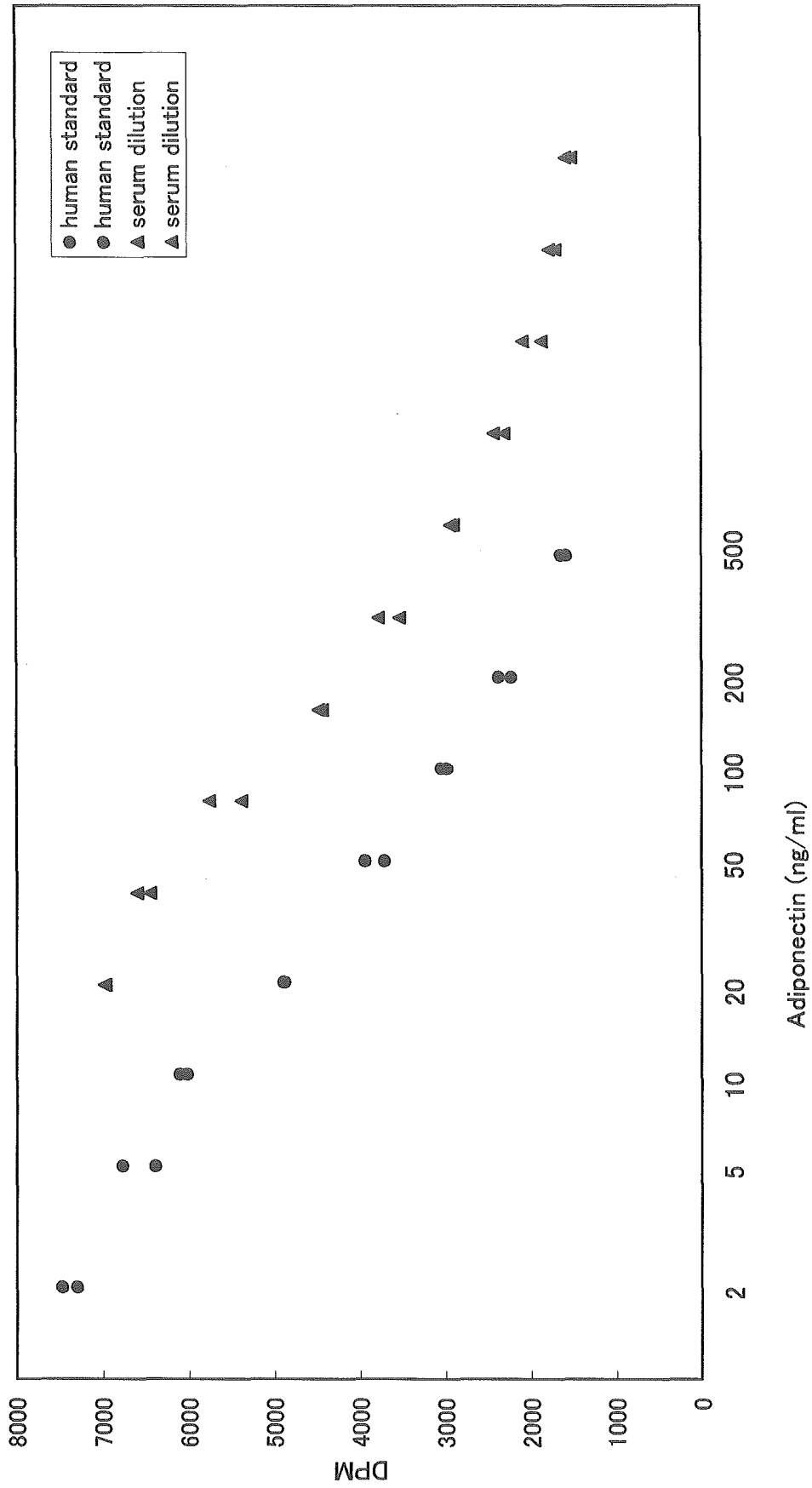


表1 血清データの性別比較

項目	雌 (49頭)	雄 (54頭)
年齢 (year)	15.54 ± 2.55	14.02 ± 3.7
体重 (g)	4397 ± 1063	6732 ± 1184
Leptin (ng/ml)	2.72 ± 3.80	3.51 ± 3.25
Adiponectin (ng/ml)	26.90 ± 10.83	20.70 ± 11.19
Insulin (uU/ml)	18.61 ± 17.19	125.74 ± 191.57
Total protein concentration(TP) (g/dl)	7.26 ± 0.60	7.28 ± 0.51
Glucose concentration(GLU) (mg/dl)	49.94 ± 15.37	57.13 ± 55.59
Total cholesterol concentration(TCHO) (mg/dl)	179.59 ± 43.06	136.54 ± 33.88
Triglyceride concentration(TG) (mg/dl)	56.06 ± 51.47	56.15 ± 62.02

表2 相関行列 雌(49頭)

	Leptin	Adiponectin	Insulin	TP	GLU	TCHO	TG	体重
Leptin	1	-0.13098	0.7157	-0.185564	-0.197733	-0.005846	-0.119438	0.122998
Adiponectin	-0.13098	1	-0.134718	-0.023264	-0.060418	-0.037764	-0.028783	-0.306457
Insulin	0.7157	-0.134718	1	-0.043424	0.0419595	0.257462	0.0342958	0.0407646
TP	-0.185564	-0.023264	-0.043424	1	0.3409785	0.292501	0.2448912	0.2527252
GLU	-0.197733	-0.060418	0.0419595	0.3409785	1	0.0040736	0.6689819	0.3983722
TCHO	-0.005846	-0.037764	0.257462	0.292501	0.0040736	1	-0.016449	0.0709612
TG	-0.119438	-0.028783	0.0342958	0.2448912	0.6689819	-0.016449	1	0.2599929
体重	0.122998	-0.306457	0.0407646	0.2527252	0.3983722	0.0709612	0.2599929	1

表3 相関行列 雄(54頭)

	Leptin	Adiponectin	Insulin	TP	GLU	TCHO	TG	体重
Leptin	1	-0.295176	0.3453292	-0.030515	-0.047154	-0.118916	0.0145142	-0.163935
Adiponectin	-0.295176	1	-0.33031	0.0851678	0.0301715	-0.038539	-0.136961	0.0316595
Insulin	0.3453292	-0.33031	1	-0.130339	-0.0235	-0.117752	-0.13018	-0.161988
TP	-0.030515	0.0851678	-0.130339	1	0.125854	0.072528	0.0671882	0.0318859
GLU	-0.047154	0.0301715	-0.0235	0.125854	1	0.3572336	0.4712432	-0.31016
TCHO	-0.118916	-0.038539	-0.117752	0.072528	0.3572336	1	0.3865584	-0.1517
TG	0.0145142	-0.136961	-0.13018	0.0671882	0.4712432	0.3865584	1	0.0104976
体重	-0.163935	0.0316595	-0.161988	0.0318859	-0.31016	-0.1517	0.0104976	1

網膜変性症モデルに関する研究

分担研究者	鈴木 通弘	社団法人 予防衛生協会
協力研究者	柏木 賢治	山梨医科大学 眼科 講師
	阿部 圭哲	山梨医科大学 眼科 助手
	梅田 慎介	東京大学大学院農学生命科学研究科

研究要旨 本研究では、サル類を用いた眼科領域疾患モデルによる新規治療法の開発と評価のための基礎的研究として、(1) リスザル眼底の加齢変化、(2) カニクイザルの眼を用いた実験的緑内障モデルの作成と緑内障発症機序の研究ならびに緑内障治療薬の作用機序の研究、(3) 網膜黄斑変性モデルに関する研究を取り上げた。その結果、(1) リスザル 0 日齢から 15 歳齢における眼底像は加齢に伴い著しい変化を示すことが明かとなった。(2) 緑内障性神経障害の発症機序に関して、今回の研究により、軸索輸送に関与する軸索の中間径フィラメントが緑内障性障害により、脱リン酸化を来すため、軸索輸送に障害が起こり、結果として神経脱落を来す可能性が示唆された。また、緑内障治療薬のプロスタグランジン F₂ アルファ (PGF_{2α}) 関連製剤である、イソプロピルウノプロストンとラタノプロストは眼内薬物動態に大きな違いを示し、このことが、薬理効果、副作用発現に大きく関与している可能性が考えられた。さらに、両者ともに、メラノサイトのメラニン産生を亢進し、こられ PG 点眼薬の重要な副作用である虹彩などへの色素沈着の機序も解明した。(3) 国立感染症研究所筑波霊長類センターで維持されているカニクイザルに出現した遺伝性の黄斑変性はヒト加齢黄斑変性 (AMD) の病態を解析する上で貴重なモデル動物として期待されている。これまでに AMD の最大の特徴である色素上皮下への多形性物質の沈着 (ドルーゼン) や色素上皮細胞内への顕著なりポフスチンの蓄積が認められることを明らかにしてきた。この遺伝性黄斑変性の病態機序の解析に先立って、本年は加齢性に黄斑変性を自然発症した老齢カニクイザルについて主にドルーゼンに注目して組織学的検索を行い、AMD との比較検討により AMD モデルとしての評価を行った。その結果、カニクイザル加齢性黄斑変性においては AMD の滲出型前段階と萎縮型に相当する 2 型がみられることが明らかになった。ドルーゼンはその組成に糖タンパクを含み、一部は内部にリン脂質に富む球状構造を有していた。また透過型電子顕微鏡下では、内部に電子密度の濃い微細顆粒が散在した疎な微細網状構造物として観察された。これらの所見はヒトドルーゼンと共通するものであり、カニクイザル加齢性黄斑変性が AMD モデルとして非常に有用であることが示された。また遺伝性黄斑変性モデルと並行して解析することにより AMD の病態機序解明にむけて貴重な知見が得られるものと考えられる。

A.研究目的

超高齢化社会を迎え、加齢に伴う眼疾患の重要性が増しつつある。特に緑内障、白内障、網膜変性症のような晩発性の疾患に関しては、現在まで良い動物モデルの開発がなされていない。こうした眼科領域疾患の原因究明、診断、治療あるいは予防には、ヒトに類似した疾患モデルが必要である。特に、網膜黄斑変性のように、ゲツ歯類では見られない、霊長類特有の疾患はヒトに最も近縁なサル類を使用しなければ解明できず、こうした疾患モデルの開発研究が切望されている。

本年度の研究では、サル類を用いた眼科領域疾患モデルによる新規治療法の開発と評価のための基礎研究として、(1)：リスザル眼底の各齢における眼底像を明らかにすることを目的とした。(2) -1：緑内障は、眼圧による機械的な影響もしくは、虚血による影響によって、神経軸索輸送が傷害され、RGCが細胞死を起こすと考えられているが、細胞死の機序に関しては未だ明らかではない。中間径フィラメントは軸索の主要な細胞骨格であり、軸索輸送に重要な役割を果たしている。また、中間径フィラメントは軸索においては、そのほとんどがリン酸化を受けていることも知られていた。近年、この中間径フィラメントのリン酸化状態の変化が軸索輸送に大きく影響していることが判明し、一部の脳の変性疾患において、軸索の中間径フィラメントのリン酸化状態が変化していることが報告されるようになった。しかし、視神経の軸索に関しては、これまでの所、報告はない。そこで、今回、慢性的に中等度に眼圧を上昇させて作成した、カニクイザルの緑内障眼において、神経軸索のリン酸化状態を明らかにすることを目的とした。(2) -2：PGF_{2α}関連の緑内障治療薬である、イソプロピルウノプロストンとラタノプロストの眼内動態を明ら

かにし、眼薬理作用や副作用発現に関する両剤の違いを解明することを目的とした。

(2) -3：イソプロピルウノプロストンとラタノプロストの主要な副作用である虹彩色素沈着の機序を明らかにし両者を比較することを目的とした。(3)：加齢黄斑変性(AMD)は欧米先進国においては成人失明原因の第1位となっており、我が国においても診断基準の確立とともに急激に増加している。今後ますます進む高齢化社会において大きな問題となることは間違いない。しかしながらAMDに対する決定的な治療法は現在のところなく、発生機序についてもほとんど分かっていない。国立感染症研究所筑波霊長類センターで維持されているカニクイザルに出現した遺伝性の黄斑変性はAMDの最大の特徴である色素上皮下の多形性物質の沈着(ドルーゼン)を伴うため、AMDの病態を解析する上で世界でも類をみない貴重なモデル動物となる可能性をもっている。またカニクイザルには加齢性に黄斑変性を発症する個体も散見されている。本研究はこれらカニクイザル遺伝性黄斑変性ならび加齢性黄斑変性の両モデルを並行して解析することによりAMD病態機序解明を目的とするものである。AMDは臨床的に萎縮型と滲出型に分けられる。萎縮型の進行はきわめて緩徐であり中心窩が侵されない限り視力は良好であるが、滲出型は脈絡膜新生血管を伴い重度の視力喪失を引き起こす。萎縮型においてはみられるドルーゼンはハードドルーゼンとよばれ、検眼鏡的には小型で境界明瞭、光学顕微鏡下では均一な硝子様物質として観察される。これに対して滲出型でみられるドルーゼンはソフトドルーゼンと呼ばれ、より大型で境界は不明瞭、光学顕微鏡下では顆粒状を呈するとされている。ソフトドルーゼンはその下に位置する脈絡膜からの血管新生を惹起する危険因子と考えられており、重度の視力喪失を伴う

滲出型 AMD の前駆病変として重要視されている。カニクイザル黄斑変性にみられるドルーゼンがどちらのタイプに属するものなのかを明らかにすることは本モデルを AMD モデルとして確立する上で重要である。そこで本年は加齢性黄斑変性モデルについてこのドルーゼンに注目し、組織学的手法を用いて AMD との比較検討を行うことを目的とした。

B. 研究方法

(1) : 動物は筑波医学実験用霊長類センタで繁殖・育成された0日齢から10歳齢と入荷時5歳齢でその後当施設で10年間飼育されている野生由来のリスザルの合計369頭で、視診、触診により健康と判断された個体を対象とした。なお、野生由来ザルの年齢判定は入荷時の歯式により行った。

0日齢から90日齢のリスザルは、視診、触診により健康と判断された計168頭を対象とした。すなわち、0日齢21頭、3日齢15頭、7日齢20頭、14日齢25頭、28日齢25頭、60日齢27頭、90日齢35頭である。

6ヶ月齢から10歳齢の育成ザルと入荷時5歳齢でその後当施設で10年間飼育されている野生由来の推定15歳齢のリスザルは、視診、触診により健康と判断された計201頭を対象とした。すなわち、6ヶ月齢38頭、1歳齢42頭、3歳齢33頭、7歳齢27頭、10歳齢38頭、15歳齢23頭である。

飼育環境は、室温 $25 \pm 2^{\circ}\text{C}$ 、湿度 $60 \pm 5\%$ 、オールフレッシュエア供給方式、換気回数10回/時、人工照明時間14時間/日に設定された屋内の清浄環境である。飼料としては、よく洗浄されたリングおよびミカンを午前各50g、サル用固型飼料(AS型、オリエンタル酵母株式会社)を午後50g給与し、水は水道水を自動給水装置により自由摂取させた。母ザルによる哺育は出生日からとし、約15週齢で離乳した。以後、3、4歳齢までは、ひとつ

のケージに同一齢の個体を複数同居させる群飼育方式をとり、3、4歳齢以後と野生由来のサルは個別飼育とした。

眼底観察および撮影の20分ほど前にトロピカミド・塩酸フェニレフリン(ミドリンP、参天製薬株式会社)を動物の両眼に1-2滴滴下した。散瞳後に、塩酸ケタミン(ケタラール50、三共製薬株式会社)の $10\text{mg}/\text{kg}$ (体重)を筋肉内に投与して全身麻酔し、携帯用眼底カメラ(RC、興和株式会社)により眼底の観察・記録を行った。但し、7日齢以前の動物の大部分は無麻酔下で観察・記録した。普通撮影時は国産カラフィルム(Fujichrome ASA 100、富士フィルム株式会社)を用いた。

(2) -1: 成熟カニクイザルの片眼に対し、隅角部をレーザー光凝固し、眼圧を 40mmHg 程度までに上昇させる。他眼は未処置でコントロールとして使用する。視神経乳頭部に緑内障様の陥凹が確認された、約半年後眼球を摘出し、視神経乳頭、網膜の切片標本を作成する。リン酸化中間径フィラメントを特異的に染色する抗体SMI31とリン酸化、非リン酸化中間径フィラメントともに、染色する抗体NF200を用いて、2重染色を行い、共焦点レーザー顕微鏡で観察する。観察像から、リン酸化率を算定し、緑内障眼と、コントロール眼におけるリン酸化率を比較する。

(2) -2: 虹彩、毛様体筋、眼房水などを安楽殺したカニクイザル眼、牛眼、兎眼などから採取し、実験材料とした。プロスタグランدينトランスポーター(PGT)に対するPG剤の親和性に関してはPGTを発現したHeLa細胞をに対する両PG剤の取りこみから検討した。また、PG剤を虹彩に負荷した際に誘導される PG_{E_2} を測定した。さらに、両PG剤を眼各組織と培養し、これらの代謝を検討した。尚、両PG剤はそれぞれの眼内主要代謝体を用いて検討した。

(2) -3: イソプロピルウノプロストンやラタノプロストの眼内主要代謝体はともに、チロ

シナーゼ活性を増加し、とくに、イソプロピルウノプロストンとラタノプロストそれぞれの眼内主要代謝体M2と酸化ラタノプロストはイソプロピルウノプロストンの眼内主要代謝体M1よりも増加が強かった。また、すべてのPG剤はメラノサイトの増殖能には変化させなかった。

(3):15-24歳の雌カニクイザル60頭について眼底を観察し、黄斑変性を認めた10個体について眼球を採材した。黄斑部網膜を切り取り、定法によりパラフィン切片を作成、HE・PAS・ルクソールファストブルー(LFB)・マッソントリクローム(MT)染色を行った。さらに透過型電子顕微鏡を用いてドルーゼンの微細構造を観察した。

C.研究成果

(1) リスザルの0日齢より90日齢にいたる各齢での眼底所見

0日齢：観察した21頭の全例において、視神経乳頭ならびに黄斑部を除く眼底の色調は淡紅色を呈した。視神経乳頭は淡紅色を呈した。黄斑は淡紅色を呈し不明瞭であった。眼底反射は観察されなかった。全体的に脈絡膜血管が透過・観察された。動脈は淡紅色、静脈は暗赤色を呈した。視神経乳頭より分布する静脈は大きく上下に2分された。同じく動脈は静脈に伴って一部は黄斑上下側を走行し、弓状に長く湾曲した。また、網膜出血が1頭(4.8%)で観察された。

3日齢：15頭の観察例において、視神経乳頭ならびに黄斑部を除く眼底の色調は淡紅色を呈した。視神経乳頭の色調は0日齢と同じく淡紅色を呈した。黄斑はわずかに暗調となって赤色ないし赤褐色を呈し周囲と判別し得る例が10頭(66.7%)、0日齢と同様の淡紅色は5頭(33.3%)に認められた。眼底反射は観察されなかった。網膜出血は1頭(6.7%)に観察された。

7日齢：20頭の観察例において、視神経乳頭

ならびに黄斑部を除く眼底の色調は15頭

(75.0%)が淡紅色、5頭(25.0%)の個体は部位により緑紫色を呈した。視神経乳頭の色調は0日齢と同じく淡紅色を呈した。黄斑は3日齢時に比し、さらに暗調となり、18頭(90.0%)が赤色ないし赤褐色を呈した。眼底反射は観察されなかった。網膜出血は観察されなかった。

14日齢：25頭の観察例において、視神経乳頭ならびに黄斑部を除く眼底の色調は10頭(40.0%)が淡紅色、15頭(60.0%)の個体は部位により緑紫色を呈した。視神経乳頭の色調は0日齢と同じく淡紅色を呈した。黄斑は、7頭(28.0%)が赤色ないし赤褐色、18頭(72.0%)が淡褐色ないし暗褐色となった。弱陽性の眼底反射が16頭(64.0%)において記録された。網膜出血は観察されなかった。

28日齢：25頭の観察例の全例において、視神経乳頭ならびに黄斑部を除く眼底の色調は全般に淡紅色ないし緑紫色となった。視神経乳頭の色調は3頭(12.0%)が淡紅色、22頭(88.0%)が橙色を呈した。黄斑は淡褐色ないし暗褐色であった。眼底反射は全例が弱陽性となった。網膜出血は観察されなかった。

60日齢：27頭の観察例の全例において、視神経乳頭ならびに黄斑部を除く眼底の色調は緑紫色ないし淡紅色を呈した。視神経乳頭の色調は橙色、黄斑は淡褐色ないし暗褐色を呈した。眼底反射は一見ビニル膜様で、弱陽性5頭(18.5%)、中陽性22頭(81.5%)であった。網膜出血は観察されなかった。

90日齢：35頭の観察例において、視神経乳頭ならびに黄斑部を除く眼底の色調は緑紫色ないし淡紅色を呈した。視神経乳頭の色調は橙色、黄斑は淡褐色ないし暗褐色を呈した。眼底反射は60日齢より強くなり、全例が中陽性となった。網膜出血は観察されなかった。

リスザルの6ヶ月齢より15歳齢にいたる各齢での眼底所見

6ヶ月齢：観察した38頭の全例において、視

神経乳頭ならびに黄斑部を除く眼底の色調は緑紫色ないし淡紅色を呈した。視神経乳頭の色調は橙色，黄斑の色調は淡褐色ないし暗褐色を呈した。眼底反射は，6頭（15.8%）が弱陽性，28頭（73.7%）が中陽性，4頭（10.5%）が強陽性となった。

1歳齢：42頭の観察例の全例において，視神経乳頭ならびに黄斑部を除く眼底の色調は緑紫色ないし淡紅色を呈した。視神経乳頭の色調は橙色，黄斑の色調は淡褐色ないし暗褐色を呈した。眼底反射は，7頭（16.7%）が中陽性，35頭（83.3%）が強陽性となった。

3歳齢：33頭の観察例の全例において，視神経乳頭ならびに黄斑部を除く眼底の色調は，24頭（72.7%）が緑紫色ないし淡紅色，9頭（27.3%）は青紫色ないし褐色を呈した。視神経乳頭の色調は橙色，黄斑の色調は淡褐色ないし暗褐色を呈した。眼底反射は1歳齢よりやや鈍くなり，弱陽性が5頭（15.2%），中陽性が23頭（69.6%），強陽性が5頭（15.2%）となった。

7歳齢：観察例27頭の視神経乳頭ならびに黄斑部を除く眼底の色調は，13頭（48.1%）が緑紫色で部分的に淡紅色を呈し，14頭（51.9%）は青紫色ないし褐色を呈した。視神経乳頭の色調は橙色，黄斑の色調は淡褐色ないし暗褐色を呈した。眼底反射はより減弱し，弱陽性が23頭（85.2%），中陽性が4頭（14.8%）となった。

10歳齢：観察例38頭の視神経乳頭ならびに黄斑部を除く眼底の色調は8頭（21.1%）が緑紫色で部分的に淡紅色を呈し，30頭（78.9%）は青紫色ないし褐色を呈した。視神経乳頭の色調は橙色，黄斑の色調は淡褐色ないし暗褐色を呈した。眼底反射はより減弱し，弱陽性が23頭（60.5%）となった。

15歳齢：観察した23頭の視神経乳頭ならびに黄斑部を除く眼底の色調は全例青紫色ないし褐色であった。視神経乳頭の色調は橙色，黄斑の色調は淡褐色ないし暗褐色を呈した。

眼底反射は弱陽性が8頭（34.8%）観察された。

(2) -1：コントロール眼において，視神経，網膜ともに，ほとんどの中間径フィラメントはリン酸化されていた。一方，緑内障においては，視神経乳頭陥凹が著明な，耳側においてより脱リン酸化が強く認められた。

(2) -2：ラタノプロストはPGTに対し，PGF α とほぼ同等の親和性を示したが，イソプロピルウノプロストンはまったく親和性はなかった。一方，両PG剤は内因性のPGE $_2$ をほぼ同等に誘導し，この誘導のインドメサシンによる抑制は，ややラタノプロストの方が，強かった。さらに，ラタノプロストは眼内での代謝を受けないが，イソプロピルウノプロストンは眼房水を含む各組織で，早い速度で代謝を受けた。

(2) -3：イソプロピルウノプロストンやラタノプロストの眼内主要代謝体とともに，チロシナーゼ活性を増加し，とくに，イソプロピルウノプロストンとラタノプロストそれぞれの眼内主要代謝体M $_2$ と酸化ラタノプロストはイソプロピルウノプロストンの眼内主要代謝体M $_1$ よりも増加が強かった。また，すべてのPG剤はメラノサイトの増殖能には変化させなかった。

(3)：今回検索の対象とした加齢性黄斑変性カニクイザル10個体は眼底検査により黄斑部に色素上皮の萎縮と限局性ないし瀰漫性の白色点状病巣を伴う変性が認められ黄斑変性と診断された。これらの個体の黄斑部網膜について組織学的検索を行ったところ，2個体について顆粒状を呈するソフトドルーゼンが認められた。ドルーゼンは中心窩を含む広い範囲に層状に蓄積し，ところどころ大型のドーム状ドルーゼンが認められた。この2個体の色素上皮細胞は過度の色素沈着と強い自家蛍光を呈し，細胞質中には多数のPAS陽性顆粒を認めた。この強度の自家蛍光とPAS陽性顆粒はリポフスチンの蓄積を示すものと考えられた。他の

個体では小型のハードドルーゼンのみが認められ、その分布は黄斑部に限局するものではなかった。全ての個体で色素上皮細胞内に重度のリポフスチンの蓄積が認められ、一部の個体では色素上皮細胞の脱落や細胞質の空胞化がみられた。検索を行った10頭すべてについて脈絡膜からの血管新生を示す所見はみられなかった。ドルーゼンはPAS陽性、MT陰性であった。大型のドーム状ドルーゼンの一部にはその内部にHE染色でより好酸性に染まりLFB染色に陽性、強い自家蛍光を呈する球状構造が認められた。電顕レベルの検索ではドルーゼンは疎な微細網状構造物として観察され、内部に電子密度の濃い微細顆粒が散在していた。色素上皮基底膜は比較的明瞭であったが、脈絡膜毛細血管の基底膜は不鮮明でブルッフ膜は破綻していた。

D. 考 察

(1)：サル類において新生仔期をふくむ多数の動物をもちいた年齢別眼底所見に関する報告としては、著者らのカニクイザルとリスザルに関する報告があるに過ぎないが、少数例のアカゲザルでの報告も参考にすることができる。そして、アカゲザル眼底像の年齢別における特徴、すなわち、眼底色調の変化像、黄斑不明時期(0-3日齢)の像および、眼底反射の像などは、カニクイザルおよびリスザルでの所見と類似しており、これら3種のサルがこの点において類似していることが示された。

新生仔期の網膜出血については、1日齢のアカゲザル15頭中4頭(26.7%)においても観察されている。さらにヒトにおいても、この時期に30%の網膜出血例が認められ、原因のひとつに分娩時の頭部圧迫があげられている。加えて本症の発現は、帝王切開児で少なく、吸引分娩児で多いとの報告がある。カニクイザル例においては、帝王切開

分娩仔での網膜出血の発現率は自然分娩仔でのそれに比し半分で、出血の程度も軽くなっている。このことから、分娩時における産道での新生仔頭部への圧迫が網膜出血の原因のひとつであると推察される。とは言え、帝王切開例においてもなお28.2%の率で小規模ながら網膜出血が認められる事実は、分娩時の産道における頭部圧迫以外にも原因があることを示唆する。一方、リスザルでは自然分娩仔の21頭中1頭(4.8%)しか観察されず、3者の中では最低を示した。しかし、これらの出血はほぼ1週齢で自然に消失することから、この時期においてはとくに注意すべき異常現象として取り扱う必要はないものと判断される。著者が明らかにしたこれらの成績は今後のサル類飼育コロニーにおける疾病のチェック基準として役立つばかりでなく、遺伝性疾患の発見の基礎的資料として有用になると思われる。

(2)-1：以上の結果から、ほとんどの視神経軸索は通常、リン酸化していることが確認された。また、緑内障眼においては、脱リン酸化が進行していること、また、脱リン酸化は、乳頭陥凹に先立つ形で起こっていることから、中間径フィラメントの脱リン酸化が進行することが、軸索輸送を低下させ、RGC障害を引き起こしている可能性が、示唆された。

(2)-2：以上の結果から、イソプロピルウノプロストンは細胞内での代謝以外に、液性代謝により眼内での迅速の代謝を受けるのに対し、ラタノプロストンはPGTを介し、細胞内に取りこまれるが、代謝は眼内では受けず、このことが、眼内での滞留をイソプロピルウノプロストンよりも長期化し、有効時間の延長に繋がる可能性が考えられた。さらに、両PG剤による眼圧下降には誘導される内因性PGが関与すること、特にPG受容体に対する親和性の低いイソプロピルウノプロストンが眼圧下降などの眼薬理効果を示すのは、誘導される、PG_{E2}

などの内因性PGによる可能性が考えられた。

(2) -3: 今回の実験ではイソプロピルウノプロストンとラタノプロストともに、ほぼ同等のメラニン産生能を示した。臨床的にはしかし、ラタノプロストの方が、イソプロピルウノプロストンよりも、虹彩色素沈着発症率が高い。この違いは研究(2) -2で示されたような両者の眼内動態の違いが関係しているものと考えられる。

(3): 今回検索の対象とした加齢黄斑変性カニクイザル10個体は眼底検査により黄斑部に色素上皮の萎縮と限局性ないし瀰漫性の白色点状病巣を伴う変性が認められたが、脈絡膜新生血管を伴わなかったことから、AMDの診断基準における萎縮型にあたりと推測された。しかしながら組織学的検索の結果、2個体については中心窩を含む広い範囲に滲出型に特徴的なソフトドルーゼンの沈着が認められた。ソフトドルーゼンは脈絡膜新生血管を惹起し、滲出型AMDを引き起こす要因とみなされており、この2個体は滲出型AMDの前段階にあたりと考えられた。カニクイザルにおいても滲出型への進展がみられるのかが今後検討すべき課題と考えられる。他の個体では、眼底検査により黄斑に限局性ないし瀰漫性の白色点状病巣がみられたことに加え、組織レベルでは色素上皮細胞の異常な色素沈着と部分的な脱落や細胞質の空胞化が認められ、小型のハードドルーゼンのみが観察された。これらの所見は萎縮型AMDの診断基準に合致しており、カニクイザルにおいてはAMD滲出型の前段階と萎縮型に相当する2つのタイプの加齢性黄斑変性が存在していると考えられる。ヒトでは滲出型はAMD全体の10%程度とされており、この点においてもカニクイザル加齢性黄斑変性はAMDと非常に類似していることが分かった。ドルーゼンに対する組織学的検討を加えた結果、ドルーゼンはPAS染色に陽性でMT染色に陰性であ

った。これによりドルーゼンはその組成として糖質をもっていることが示唆され、膠原繊維はドルーゼンの構成要素からは除外された。大型のドーム状ドルーゼンの一部にはより好酸性で強い自家蛍光を呈しLFB染色陽性の球状構造が認められた。これは一部のドルーゼンはリン脂質に富む球状構造物を内部にもあっていることを示しており、ドルーゼンが単純な多形性物質の集積ではないことを示している。ドルーゼンの組成については今後免疫組織学的手法を用いたさらなる検討が必要と思われる。また電顕レベルの検索ではドルーゼンは疎な微細網状構造物として観察され、内部に電子密度の濃い微細顆粒が散在していた。これはヒトでの報告の一部と一致するものであった。脈絡膜毛細血管の基底膜は不鮮明でブルッフ膜の破綻を認めた。ブルッフ膜の破綻は血液・網膜関門の破綻であり、血管新生や漿液性網膜剥離を引き起こすとされているが、今回の検索ではこのような所見はみられなかった。しかし電顕による観察は固定条件などの影響を受けやすく、より詳細な条件検討が必要と思われた。

E. 結論

(1): 本研究では、サル類の眼科領域疾患モデル開発のための基礎研究として、サル類眼底の臨床検査に関する基礎的研究を取り上げた。その結果、リスザル0日齢から15歳齢における眼底像は加齢に伴い著しい変化を示すことが明らかとなった。

(2): サル類は人間に最も近い形態的特徴を示しており、種々の薬物に対する反応も、人間に近い、このため、疾患研究には最も有効性が高い。今回の研究においても、カニクイザル眼を用いたために、非常にその結果が人の疾患解明や、薬物作用機序の解明に有効であった。緑内障性神経障害はその疾患発症の首座が視神経乳頭部にあり、従来研究対象と

して用いられているラットなどの小動物、犬や猫などの哺乳類はその構造が人間のものと、大きく異なるため、研究結果の応用が困難であったが、カニクイザル眼の場合、非常に人間と近く、摘出眼などを用いた結果に近い。また、薬物に対する副作用発現に関しても、他の動物の場合、人間と大きく異なることが多いが、カニクイザル眼の場合、非常に近似している。今回の研究結果もカニクイザル眼を用いた有用性が強く認められており、今後もこのような形式の研究をさらに進めていく必要がある。

(3) : 加齢性黄斑変性モデルについて、ドルーゼンに注目し組織学的手法を用いてヒト AMD との比較検討を行った。その結果、カニクイザル加齢性黄斑変性においては

AMD の滲出型前段階と萎縮型に相当する 2 型が存在することが明らかになった。滲出型 AMD は進行が早く視力の喪失も重度であるため、その前段階であるソフトドルーゼンに関心が集まっている。今回カニクイザルにおいて滲出型前段階に相当する所見が得られたことはこの点からも特に重要なものであると考えられる。ドルーゼンはその組成に糖タンパクを含み、一部は内部にリン脂質に富む球状構造を有することが明らかになった。また電顕レベルでは、内部に電子密度の濃い微細顆粒が散在した疎な微細網状構造物として観察された。これらの所見はヒトドルーゼンと共通するものであり、本モデルが貴重な AMD モデルとなりうることを示された。

F. 研究発表

1. 論文発表

1: Kashiwagi K, Tsukamoto K, Suzuki M, Tsukahara S.

Effects of isopropyl unoprostone and latanoprost on melanogenesis in mouse epidermal melanocytes. *J Glaucoma*. 2002 Feb;11(1):57-64.

2: Kashiwagi K, Jin M, Suzuki M, Tanaka Y, Iizuka Y, Tsukahara S.

Isopropyl unoprostone increases the activities of matrix metalloproteinases in cultured monkey ciliary muscle cells. *J Glaucoma*. 2001 Aug;10(4):271-276.

3: Kashiwagi K, Tsukamoto K, Wakamatsu K, Itoh S, Suzuki M, Tsukahara S.

Effects of isopropyl unoprostone on melanogenesis in mouse epidermal melanocytes. *Jpn J Ophthalmol*. 2001 May-Jun;45(3):259-263.

4: 鈴木通弘

サル類にみられる眼底疾患 比較眼科. 20. 39-41. 2001

2. 学会発表

1. COMPARISON BETWEEN ISOPROPYL UNOPROSTONE AND LATANOPROST BY PROSTAGLANDIN E2 INDUCTION AFFINITY TO PROSTAGLANDIN TRANSPORTER AND INTRAOCULAR METABOLISM. Authors: K. KASHIWAGI, N. KANAI, T. TSUCHIDA, M. SUZUKI, Y. IIZUKA, Y. TANAKA, S. TSUKAHARA Association for Research in Vision and Ophthalmology, 2001 Fort Lauderdale, Florida, USA

2. イソプロピルウノプロストンの猿眼毛様体筋におけるマトリックスメタロプロテナーゼ活性への影響

柏木賢治、金明、鈴木通弘、田中祐子、飯塚洋子、塚原重雄、

第 21 回日本眼薬理学会・第 13 回国際眼研

研究会日本部会合同会議 2001年9月、東京

3. 猿慢性眼圧上昇モデルにおける神経軸索中間径フィラメントの脱リン酸化
柏木賢治、欧波、鈴木通弘、田中裕子、阿部圭哲、津村豊明、塚原重雄
第12回日本緑内障学会、広島

4. 梅田慎介、鈴木通弘、吉川泰弘、藤木慶子、岩田文乃、金井淳、野田徹、田中靖彦、岩田岳
カニクイザル網膜黄斑部で発現する未知遺

伝子のクローニングおよび機能解析
第105回日本眼科学会総会（2001年5月）
横浜

5. S. UMEDA, F. IWATA, M. T. SUZUKI, Y. YOSHIKAWA, K. FUJIKI, A. KANAI, Y. TANAKA and T. IWATA SOLATION OF NOVEL GENES ENRICHED IN MACULAR REGION OF CYNOMOLGUS MONKEY MACACA FASCICULARIS RETINA. ARVO2001（2001年5月）フロリダ

G. 知的所有権の獲得
なし

カニクイザルにおける糖尿病モデル動物に関する研究

分担研究者 小野 文子（社団法人予防衛生協会）

研究要旨

カニクイザルによる Aging Farm（老化動物育成ファーム）の確立は老化や老人病を実験的に研究するために必須の条件である。カニクイザルを導入した 1998 年から 2001 年までの 3 年間に 60 頭中 10 頭が死亡もしくは全身状態悪化のため予後不良と判断して安楽死となった。そのうち 6 頭が糖尿病を発症していた。この 10 頭の死亡例について臨床および病理検索を行った結果を報告する。

キーワード：カニクイザル、糖尿病、膵島変性、高齢疾患

A. 研究目的

筑波医学実験用霊長類センター（TPC）では 1978 年より完全室内飼育方式によるカニクイザルの大規模繁殖が行われ、現在約 1500 頭が飼育されている。長寿科学研究の一貫として 1998 年より高齢およびコントロールのカニクイザルを Aging farm に導入し、わが国の高齢サルを用いた共同の研究資源とすると共に、正常老化に関するデータベースの作成を進めてきた。中でもヒトの成人病疾患である、II 型糖尿病と非常に類似した発症様式が認められることから、カニクイザル自然発症性糖尿病を病態モデルとして早期診断・予防・治療法の開発を進めていくこと可能と考えられる。発症機構を解明するために、糖尿病等を発症し、死亡した動物について病態解析を行うった。

B. 研究方法

Aging farm に導入したカニクイザル 60 頭中 1998 年～2001 年の間に死亡もしくは予後不良と判断して安楽死した 10 頭について臨床歴の解析および病理検索を実施した。

C. 研究成果

Aging farm に導入したカニクイザルにおいては縦断的データを蓄積していくうえで、疾病を発症した場合は積極的に治療を実施している。しかし、これら処置を行ったにもかかわらず、10 頭が死亡または安楽死となった。10 頭中 4 頭（雌 2 頭、雄 2 頭）が死亡後解剖を実施しており、6 頭（雌 3 頭、雄 3 頭）は安楽死直後に解剖を実施した。年令は 8 歳 5 ヶ月から 30 歳 11 ヶ月であった。死亡した 10 頭中 6 頭においては糖尿病を発症しており、糖尿病基礎疾患に加えて肺炎、腸炎、腫瘍による致

命的な疾病が認められた。雌カニクイザルにおいては20歳齢以上では全例糖尿病を発症しており、雄カニクイザルでは4頭中2頭が糖尿病を発症していた。(Table 1)。死亡前の血液検査では高血糖に加えBUN値、CRP 頭の上昇が顕著であり、同様の所見が認められ、治療処置に反応した場合は生存しているが、処置にかかわらずこの値を正常化させることができず死亡の転機をとった (Table 2)。

雌カニクイザルでは死亡した5例とも過去に明らかな肥満が認められており、死亡前では血糖値が正常であった1例においても重度肥満の時期においては一過性の高血糖が認められていた。糖尿病を発症した個体においてはいずれも血糖値上昇とともに体重の減少が認められ血糖値上昇が著しいほど体重減少も急激で発症から死亡までの経過(2年~10年)が短かった。雄カニクイザルでは3例で肥満が認められ、1例は体重の顕著な減少は認められておらず、糖尿病発症初期において死亡し、1例では急激な体重減少と血糖値の上昇を伴い短期間(2年)で発症死亡に至る経過をたどっていた (Fig. 1)。

糖尿病を発症した動物ではいずれの個体も膵島の硝子様変性、細胞脱落または石灰沈着が認められた。発症から死亡までの臨床経過の差による病理組織学的変化は認められなかった。発症から死亡への経過が急激に認められた#42は硝子化変性、細胞脱落、石灰化が認められたが、#4では石灰化は認められなかった。発症初期の#55

においても細胞の脱落、硝子化、石灰化が認められたが、膵島は比較的大きかった。発症の経過が緩慢で慢性化し7から8年を経過した#13、#17および#19ではいずれも石灰華が認められたが、#13では細胞がよく維持されている膵島が観察されたが、#17ではほとんど細胞なかん札されなかった。一方糖尿病と診断されなかった、長期慢性腸炎による、飢餓状態、低血糖を呈していた#25では一部の膵島で萎縮が認められた。また、多臓器にわたる血管周囲炎の認められた#34では膵臓の血管周囲炎と結節性増殖が認められた。糖尿病と腺癌を認めた#19においては膵島の硝子化と腫瘍細胞の増生が膵臓内に認められ腫瘍細胞は腺管構造も観察された。つ鼓腸症で死亡した#60では死後変化が十度であり、診断不能であった。また、リンパ腫と診断した#1では腫瘍が膵臓を巻き込み検索不能であった (Fig. 2)。

症例1(#60)

カニクイザル 雌 17歳4ヶ月

臨床歴

5歳齢より体重は著しく増加し、13歳齢では9kgに到達。この頃血糖値は急激に上昇し、糖尿病と診断。その後、頻りに腸管内にガスが膨満し、肛門よりガス抜き、腸管蠕動促進剤等の投与を試みていたが、3日間隔でガスの貯留が継続し、体重は急激に減少し、血糖値も低下した。死亡前日は明らかなガスの貯留は観察されなかったが、翌日腹部膨満状態で死亡しているのを発見した。

解剖所見

腹部皮膚正中に亀裂、赤色腹水貯留、大腸内に大量のガスが貯留膨満、直腸部は捻転、狭窄。

病理診断

慢性鼓腸症を伴う絞扼性イレウス。膵臓は死後変化重度のため診断不能。

症例2(#42)

カニクイザル 雌 20歳9ヶ月

臨床歴

4歳齢頃より肥満傾向にあり、その後も体重は漸増していった。17歳齢より血糖値の急激な上昇とともに体重の著しい減少が認められた。糖尿病と診断し、18歳齢より血糖降下剤の投与を開始し死亡時まで投薬を続けていた。死亡前1ヶ月より、呼吸不全のため治療を継続して行っていたが症状の改善が認められず予後不良と判断し、切迫安楽死とした。死亡前の血液検査では高血糖、低蛋白、白血球減少、CRP 上昇が認められた。

解剖所見

削瘦、脱水、全身に褥創が散在。肺は胸膜と癒着し、水腫様、黄色結節が散在し剖面より膿が漏出。心外膜肥厚 (Fig.3-A)。

病理診断

糖尿病 (膵島石灰化、細胞脱落、硝子化変性)、器質化された慢性肺炎、繊維化、形質細胞浸潤、壊死、糸球体腎炎 (腎臓ボウマン氏嚢カプセル狭小、硝子化)

症例3(#13)

カニクイザル 雌 26歳

臨床歴

6歳ですでに著しく肥満が認められ7歳を頂点に体重は緩慢に減少していった。14歳齢で卵巣に腫瘤を発見、摘出手術を実施。その後体重減少が進行すると同時に血糖値が上昇し、糖尿病と診断した。23歳齢頃より散発して下痢が認められた。死亡3日前頃より、排便困難、腸管内ガス貯留、食欲不振が認められ血液検査で軽度貧血、BUN 著しく上昇し、予後不良と判断して切迫安楽死とした。

解剖所見

削瘦重度、乳白色腹水が多量に貯留、腸管内ガス貯留、小腸より出血、粘血様内容物が多量に貯留。結腸は弛緩し粘血様内容物が充満していたが粘膜からの出血は認められない。肝臓、脾臓萎縮。腎臓退色。

病理診断

糖尿病 (膵島石灰化、細胞萎縮)、慢性肺炎、糸球体萎縮を伴う限局性慢性腎炎。

症例4(#17)

カニクイザル 雌 28歳11ヶ月

臨床歴

10歳齢頃より肥満。20歳齢頃より体重減少が認められ、血糖値の上昇傾向が認められ糖尿病候補と診断した。同時期より、腸管内ガス貯留が頻繁に認められ、治療処置を継続して行っていた。28歳齢で急激な血糖値の上昇が認められ、糖尿病と診断した。死亡3日前より食欲不振、元気、衰弱が認められた。血液検査で、白血球減少、低蛋白、CRP は著しく上昇し、呼吸不全となったため、予後不良と判断し安楽死とした。

解剖所見

削瘦、全身脱毛、胸水わずかに貯留、肺は硬結し、胸膜と癒着、全体に水腫様。含気は左右下葉一部のみ。肝臓は表面不正で繊維素付着、横隔膜、胃と癒着。脾臓は膵臓と癒着し、表面不正、繊維素付着。腎臓は局所的に癒痕収縮が認められる(Fig.3-B)。

病理診断

糖尿病(膵島石灰化、細胞萎縮)慢性肺炎、糸球体萎縮を伴う局所性腎炎。

症例5(#19)

カニクイザル 雌 29歳1ヶ月

12歳齢頃より肥満傾向にあり。23歳齢より体重減少と同期して血糖値の上昇が認められた。28歳齢より血糖降下剤により治療を継続していた。前日まで特に異常は認められなかった。

解剖所見

削瘦重度、腹部膨満。混濁した腹水および、透明な胸水が貯留。胸壁に癒着した膠様物浸潤。肺は著しく鬱血。肝臓の一部は煮肉様、横隔膜と癒着し白色腫瘍が散在、膵臓を内包し胃、腸管と癒着した不整形白色腫瘍(Fig.3-C)。

病理診断

糖尿病(膵島硝子化変性)。肺、膵臓、肝臓に腺癌。一部に明らかな腺管構造を保持した腫瘍細胞巣が認められる。

症例6(#32)

カニクイザル 雄 8歳5ヶ月

6歳齢で不整脈、徐脈が認められていた。死亡6ヶ月前より体重が減少、10日前より元気沈

鬱、浮腫、軽度貧血および出血が観察されていた。

解剖所見

口腔、鼻、眼窩から出血。脳底部硬膜下出血多量。肺出血。心臓冠状動脈隆起、大腸に血腫散在(Fig3-D)。

病理診断

全身性動脈周囲炎

症例7(#55)

カニクイザル 雄 21歳1ヶ月

臨床歴

肥満、死亡1年前より血糖値やや上昇。死亡5日前より食欲不振が続き、血液検査でBUN,GPTの上昇が認められ、輸液治療を開始したが、症状の改善は認められず、予後不良と判断し安楽死とした。

解剖所見

腎臓表面粗造、1mmの嚢胞が散在

病理診断

糖尿病(膵硝子化変性)、腎臓糸球体硬化、炎症細胞浸潤。

症例8(#25)

カニクイザル 雄 22歳

臨床歴

20歳齢より急激な体重減少、脱水、下痢が認められた。長期食欲不振、下痢のため、輸液治療を実施したが、低蛋、低血糖症状は改善されなかった。

解剖所見

削瘦、脱水重度、腰椎湾曲、四肢筋肉萎縮、左腎臓やや萎縮、右腎臓鬱血(Fig. 3-D)