Effect of Sex Hormones on the Onset of Diabetic Syndrome in WBN/Kob Rats

Tadashi SAEGUSA, Hiroshi KON*, Minoru TSUCHITANI**,
and Isao NARAMA***

*Toxicology Research Laboratories, Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd., 2-1 Kashima,
Yodogawa-ku, Osaka-shi, Osaka 532, *Naruto Research Laboratories, Otsuka
Pharmaceutical Factory, Inc., 115 Tateiwa, Muya, Naruto-shi, Tokushima
772, **Mitubishikasei Institute of Toxicological and Environmental
Sciences, 14 Sunayama, Hasakimachi, Ibaraki 314-02, and ***Research
Institute of Drug Safety, Setsunan University, 45-1
Nagaotoge-cho, Hirakata-shi, Osaka 573-01, Japan*

(Received 21 April 1992/Accepted 19 June 1992)

The effects of sex hormone on diabetic conditions were investigated in WBN/Kob strain rats, i. e., castrated or spayed, hormone-treated, and non-treated rats. The effects of sex hormone on glycosuria, body-weight change, glucose tolerance and histopathology of the pancreas were compared among these animals. There were no abnormal changes in these parameters in the non-treated females and estrogen-treated males. The glycosuria began to be observed from the age of about 30 weeks in the non-treated group and from the age of 52 weeks in the castrated group. In the female animals, this symptom began to appear from the age of 55 weeks in the testosterone-treated group and from the age of 72 weeks in the spayed group. Before the onset of the diabetic symptoms, glucose tolerance was impaired in these animals. Body weights of the castrated and estrogen-treated males were lower than that of the non-treated males, especially in the estrogen-treated males. Those of the spayed and testosterone-treated females were much heavier than that of the non-treated females. Testosterone treatment accelerated body-weight gain in the spayed female animals. Histopathological examination of the pancreas revealed atrophy of the aciner tissue and atrophy and disappearance of the islet cells similar to those of the non-treated WBN/Kob male rats in the castrated males, spayed females and testosterone-treated females. However, these changes were not observed in the non-treated females or estrogen-treated males. These findings suggest that female hormone suppressed the onset of hyperglycemia along with glycosuria and male hormone accelerates the onset of hyperglycemia in the WBN/Kob rats. — KEY WORDS : diabetes, estrogen, gonadectomy, testosterone, WBN/Kob rat

WBN/Kob ラットの糖尿発症に及ぼす 性ホルモンの影響

三枝 雅・昆 弘志*・土谷 稔**・奈良間 功***

藤沢薬品工業株式会社安全性研究所

*株式会社大塚製薬工場鳴門研究所

**株式会社三菱化成安全科学研究所

***摂南大学薬物安全科学研究所

WBN/Kob ラットにおける尿糖排泄を伴う糖尿病およびそれに伴う種々の合併症（白内障、腎臓における Armanni-Ebstein 病変、糸球体病変ならびに末梢神経における神経症等）は雄だけに認められ、その発症に対する明らかな性差が存在する [3, 11, 15, 16]。

しかし、著者らは本系統雌ラットにおいても、その卵巢を摘出することにより全例に雄ラットと同質の膵臓の外分泌腺組織の萎縮および膵島の萎縮・消失が認められること、加えて、その一部例に多飲・多尿、白内障、尿糖排泄および高血糖状態などが発現することを指摘し、これらのことから WBN/Kob ラットの糖尿病の発症には雌性ホルモンが抑制的に関与していることを推察した [7]。本報告では、WBN/Kob 雌雄ラットの性腺摘出に加えて雄に雌性ホルモン、雌に雄性ホルモンを投与し、糖尿病態発症に対する性ホルモンの影響を検討した。

材料および方法

1. 供試動物：実験には WBN/Kob ラットの雌雄計 127匹を使用した。

2. 飼育条件：実験期間を通じて動物を温度 24 ± 2 °C、湿度 $50 \pm 10\%$ 、換気回数約 16回/時、8時から20時までの12時間照明下の Barrier 施設内で網底・尿皿付きのステンレス性ケージ（幅 37cm × 奥行 47cm × 高さ 19cm）に1ないし5匹ずつ飼育し、放射線照射滅菌された固形飼料（株式会社船橋農場製 FR-2）および塩素滅菌された井水を自由に摂取させた。

3. 実験群の構成

1) 雄ラット実験群：無処置対照群、精巣摘出群および精巣摘出に加えて Estradiol benzoate を投与した群（以下、エストロジェン投与群）の3群を設定し、各群にそれぞれ15, 9および29匹の動物を配した。なお、去勢は3週齢の時点においてケタラル麻酔下で腹部を剃毛後に陰茎前方の腹部正中線を切開して精巣と精巣上体を摘出することによって実施した。

また、Estradiol benzoate (β -estradiol 3-benzoate SIGMA Chemical Company 製 Lot No. 63 F-0541) は corn oil に溶解し、 $50.0 \mu\text{g}/\text{head}/\text{week}$ を4週齢から60週齢にかけて1週間に一度の割合でエストロジェン投与群の背部皮下に投与した。これら各群の全例を無処置対照群では69週齢、精巣摘出群では52週齢およびエストロジェン投与群では75週齢まで飼育した。

2) 雌ラット実験群：無処置対照群、卵巢摘出群および卵巢摘出に加えて Testosterone propionate を投与した群（以下、テストステロン投与群）の3群を設定

し、各群にそれぞれ18, 37および19匹を配した。なお、卵巢摘出は3週齢の時点においてケタラル麻酔下で背部を剃毛後に背部正中線の皮膚および左右背筋を切開して卵巢を割去した。

また、Testosterone propionate (SIGMA Chemical Company 製 Lot No. 114 F-04301) は corn oil に溶解し、 $3.0 \text{mg}/\text{head}/\text{week}$ を4週齢から60週齢にかけて1週間に一度テストステロン投与群の背部皮下に投与した。これら各群の全例を無処置対照群および卵巢摘出群では88週齢、テストステロン投与群では75週齢まで飼育した。

4. 検査項目

1) 体重および尿糖の測定：実験期間中、全例の体重を週1回測定し、定期的に全例の新鮮尿を採取して尿糖検査紙 (Eli-Lilly 社製 Tes-Tape ®) により尿糖の発現の有無を調べた。

2) 耐糖能検査：雌雄各群の5例について30および60週齢の時点でブドウ糖負荷による耐糖能検査を実施した。耐糖能検査に際しては、検査前日より約16時間の絶食を施し、無麻酔下で眼窩静脈叢より負荷前の採血を行ったのち40% glucose 水溶液を $2 \text{ml}/\text{kg}$ の割合で腹腔内投与し、負荷前、負荷後30分、60分および120分の血糖値をデキストロ・メーター（マイルス・三共株式会社製）を用いて測定した。

なお、用いた機器の特性により、血糖の定量は $400 \text{mg}/\text{dl}$ が上限であったので、それ以上の値はすべて $400 \text{mg}/\text{dl}$ として処理した。

3) 血清生化学的検査：雌雄各群の全例をそれぞれの計画屠殺時の前日より約16時間絶食させたのち、エーテル麻酔下で腹部大動脈より採血し、遠心分離により得られた血清について、グルコース (Glu: 酵素法)、トランスアミラーゼ (GOT & GPT: karmen 変法)、アルカリ性ホスファターゼ (ALP: Kind-King 変法)、トリグリセライド (TG: 酵素法)、総コレステロール (TC hol: 酵素法)、総蛋白 (TP: Biuret 法) クレアチニン (Creat: Jaffe 変法)、アルブミンおよびアルブミン・グロブリン比 (Alb & A/G: BCG 法)、総ビリルビン (TBil: Michaelsson-Heirwegh 変法) およびカルシウム (S-Ca: o-CPC 法) を自動分析装置 (Hitachi Automatic Analyzer 706 D) により測定した。

4) 病理組織学的検査：血清生化学的検査で採血されたすべての個体をエーテル麻酔下で放血殺した後、膵臓を10%ホルマリン液で固定し、常法に従ってパラフィン包埋、薄切後、Hematoxylin-Eosin 染色を施して鏡検した。

Fig. 1. Effect of castration and estradiol benzoate on body weight changes in male WBN/Kob rats

Fig. 2. Effect of castration and estradiol benzoate on GTT levels in male WBN/Kob rats

成 績

1) 雄ラット実験群

臨床症状：各群とも30週齢までは一般状態に変化は認

められなかった。しかしながら、無処置対照群では30週齢頃から尿糖陽性(Ⅱ～Ⅲ)例が出現し、最終屠殺時にあたる69週齢までの累積尿糖陽性率は100%であった。当該群の尿糖陽性例は尿糖出現に一致して多飲・多尿になり、その後消瘦、軟便の排泄および白内障などを呈した。しかし、精巣摘出群およびエストロジェン投与群ではそれぞれ52週齢および75週齢に至るまで尿糖排泄は1例にも認められなかった。

体重の推移：各群の体重の推移を Fig. 1 に示した。

エストロジェン投与群の体重は10週齢以降顕著な増加抑制を示し、10週齢から60週齢にかけて無処置対照群と比べて有意な低値(約20%ないし35%の低値)で推移した。一方、精巣摘出群の体重は10週齢から40週齢までの他の2群のほぼ中間の値で推移した。

ブドウ糖負荷による耐糖能検査：30および60週齢における各群の糖負荷後の血糖曲線を Fig. 2 に示した。

30週齢では無処置対照群の血糖曲線はすでに糖尿病型を示したのに対し、他の2群の血糖曲線はいずれも正常型であった。60週齢においては無処置対照群に加えて精巣摘出群の血糖曲線も糖尿病型を示したが、エストロジェン投与群の血糖曲線は依然として正常型であった。

血清生化学的検査：各群の血糖をはじめとする血清生化学的検査を Table 1 に示した。

屠殺時の血糖値は無処置対照群では 395.4 ± 93.31 (211～516mg/dl) で明らかに高血糖であったのに対して精巣摘出群では 235.2 ± 26.54 (193～274mg/dl) であり、稍程度は軽減する傾向にあったが同様に高血糖と判定される血糖値を示した。これに対してエストロジェン投与

Table 1. Effect of castration and estradiol benzoate on serum biochemistry in male WBN/Kob rats

Items/Group		Non-treated		Castrated		Castrated + Es.	
No. of rats		15		9		29	
Age (weeks)		69		52		75	
Glu	(mg/dℓ)	395.4	± 93.31	235.2	± 26.54	164.4	± 19.79
GOT	(I. U./ℓ)	150.9	± 113.70	48.1	± 8.67	49.8	± 6.78
GPT	(I. U./ℓ)	132.4	± 91.67	25.8	± 2.71	29.9	± 6.32
ALP	(I. U./ℓ)	540.9	± 311.56	170.3	± 14.94	70.1	± 55.70
TG	(mg/dℓ)	122.9	± 55.22	59.8	± 19.52	62.3	± 27.10
TChol	(mg/dℓ)	86.6	± 28.00	85.7	± 7.14	116.0	± 11.49
BUN	(mg/dℓ)	33.1	± 13.35	10.5	± 0.74	12.4	± 1.10
TP	(g/dℓ)	5.6	± 0.30	6.8	± 0.28	7.5	± 0.33
Creat	(mg/dℓ)	0.6	± 0.09	0.7	± 0.06	0.6	± 0.04
Alb	(g/dℓ)	2.8	± 0.19	3.5	± 0.08	3.8	± 0.19
A/G	ratio	1.03	± 0.17	1.09	± 0.10	0.99	± 0.07
TBil	(mg/dℓ)	0.22	± 0.07	0.20	± 0.03	0.22	± 0.04
S-Ca	(mEq/ℓ)	4.74	± 0.21	5.20	± 0.16	5.47	± 0.19

Values represent "Mean ± S.D.".

Es. : Estradiol benzoate

Table 2. Effect of castration and estradiol benzoate on pancreatic lesions in male WBN/Kob rats

		Castrated	Castrated + Es.
No. of animals examined		9	29
Age (weeks)		52	75
<hr/>			
Atrophy of exocrine pancreas			
	—	0	25
	+	2	3
	‡	7	1
Atrophy of islets			
	—	0	29
	+	1	0
	‡	8	0

— : no lesion

+ : slight

+ : moderate—severe

Es. : Estradiol benzoate

群の平均血糖値は $164.4 \pm 19.79 \text{ mg/dl}$ ($102 \sim 196 \text{ mg/dl}$)であり、ほぼ正常範囲内の値を示した。

その他の項目では無処置対照群において糖尿病性腎症の影響と思われる BUN の高値、糖尿病による脂質代謝異常を反映したと思われるトリグリセライド値の上昇および GOT, GP T ならびに ALP の軽度な増加がみられた。しかし、エストロジェン投与群ではこの様な変化は認められなかった。

病理組織学的検査：精巣摘出群およびエストロジェン投与群の膵臓病変の発現頻度を Table 2 に示した。

膵臓病変のうち、外分泌線組織の萎縮は精巣摘出群では 9/9 例に認められ、そのうち 7 例の変化は中等度ない

し高度であった。これに対し、エストロジェン投与群では外分泌線組織の萎縮は 1 例にも認められなかった。また、膵島の萎縮も精巣摘出群では 9/9 例に認められ、そのうち 8 例では高度であったのに対し、エストロジェン投与群では同様な変化は 1 例にも認められなかった。

これらの精巣摘出群に認められた膵臓病変の組織像は、無処置対照群と同様に膵島の萎縮・消失、外分泌線組織の広範な萎縮と脂肪組織による置換、膵島およびその周囲領域の線維化、間質における炎症細胞浸潤とヘモジデリン沈着等から構成されていた。これに対して、エストロジェン投与群の組織像では外分泌線組織および膵島にはこれらの変化は認められなかった (Fig. 3)。

Fig. 3. Pancreas of castrated + Es. male WBN/Kob rat
No lesion (H. E. $\times 100$)

Fig. 4. Effect of spay and testosterone propionate on body weight changes in female WBN/Kob rats

2) 雌ラット実験群

臨床症状：各群とも12ヵ月を経ても一般状態に変化は認められなかった。しかしながらテストステロン投与群では55週齢時頃から尿糖陽性(++)例が出現し、75週齢頃までの累積尿糖陽性率は63%であった。

これに対して、卵巢摘出群では72週齢時から尿糖陽性(++)例がみられ、88週齢までの累積尿糖陽性率は32%であった。

また、これら尿糖陽性例は尿糖出現と同時に多飲・多尿を呈し、徐々に消瘦した。また、このうち約半数は白

内障を併発していた。無処置対照群では88週齢まで尿糖排泄例は認められなかった。

体重の推移：各群の体重の推移を Fig. 4 に示した。

テストステロン投与群の体重は10週齢から尿糖排泄例が出現する55週齢まで無処置対照群と比べて有意な高値(約25%ないし45%の高値)で推移した。また、卵巢摘出群の体重も10週齢から60週齢にかけて無処置対照群と比べて有意な高値(約20%ないし40%の高値)で推移した。

ブドウ糖負荷による耐糖能検査：30および60週齢にお

Table 3. Effect of spay and testosterone propionate on serum biochemistry in female WBN/Kob rats

Items/Group	Non-treated	Spayed	Spayed + Tes.
No. of rats	18	37	19
Age (weeks)	88	88	75
Glu (mg/dℓ)	151.2 ± 26.33	234.3 ± 64.26	329.9 ± 165.62
GOT (I. U./ℓ)	47.6 ± 21.80	49.5 ± 18.09	49.2 ± 22.98
GPT (I. U./ℓ)	17.6 ± 4.42	20.6 ± 6.64	51.8 ± 31.00
ALP (I. U./ℓ)	60.0 ± 10.00	125.4 ± 25.47	234.9 ± 118.34
TG (mg/dℓ)	80.1 ± 39.95	96.3 ± 34.27	192.8 ± 165.80
TChol (mg/dℓ)	120.0 ± 23.43	101.4 ± 10.94	130.4 ± 62.91
BUN (mg/dℓ)	16.6 ± 3.07	16.4 ± 5.97	23.5 ± 20.05
TP (g/dℓ)	7.3 ± 0.60	6.8 ± 0.34	6.3 ± 0.50
Creat (mg/dℓ)	0.7 ± 0.05	0.6 ± 0.11	0.7 ± 0.45
Alb (g/dℓ)	4.0 ± 0.19	3.8 ± 0.21	3.2 ± 0.26
A/G ratio	1.19 ± 0.12	1.25 ± 0.10	1.04 ± 0.12
TBil (mg/dℓ)	0.27 ± 0.05	0.31 ± 0.09	0.35 ± 0.23
S-Ca (mEq/ℓ)	5.50 ± 0.33	4.98 ± 0.61	5.10 ± 0.31

Values represent "Mean ± S.D.".

Tes.: Testosterone propionate

Fig. 5. Effect of spay and testosterone propionate on GTT levels in female WBN/Kob rats

ける各群の糖負荷後の血糖曲線を Fig. 5 に示した。

30週齢では各群の血糖曲線はいずれも正常型を示した。60週齢においてはテストステロン投与群の血糖曲線は糖尿病型を示し、卵巣摘出群においても耐糖能の低下

が明らかであったのに対し、無処置対照群の血糖曲線は依然として正常型であった。

血清生化学的検査：各群の血糖をはじめとする血清生化学的検査を Table 3 に示した。

無処置対照群の平均血糖値は $151.2 \pm 26.33 \text{ mg/dl}$ ($123 \sim 197 \text{ mg/dl}$) であり、ほぼ正常範囲内の値を示した。これに対して、卵巣摘出群およびテストステロン投与群の平均血糖値はそれぞれ $234.3 \pm 64.26 \text{ mg/dl}$ ($202 \sim 421 \text{ mg/dl}$) および $329.9 \pm 165.52 \text{ mg/dl}$ ($143 \sim 660 \text{ mg/dl}$) であり、明らかな高血糖を示した。

その他、テストステロン投与群では TG, ALP & BUN 値が高値を示した。

病理組織学的検査：各群の膵臓病変の発現頻度を Table 4 に示した。

膵臓病変のうち、外分泌線組織の萎縮は卵巣摘出群およびテストステロン投与群ではそれぞれ 28/37 例および 15/19 例に認められた。両群ともこのうちの約半数は中等度ないし高度な変化を示したのに対し、無処置対照群の外分泌線組織は 2/19 例で極軽度萎縮しているにすぎなかった。また、膵島の萎縮も卵巣摘出群およびテストステロン投与群ではそれぞれ 35/37 例および 19/19 例に認められ、そのほとんどが高度な変化であったのに対し、無処置群では 2/19 例に認められたにすぎなかった。

これらの卵巣摘出群およびテストステロン投与群に認められた膵臓病変の組織像は、膵島の萎縮・消失のほか、外分泌線組織の広範な萎縮と脂肪組織による置換、

Table 4. Effect of spay and testosterone propionate on pancreatic lesions in female WBN/Kob rats

	Non-treated	Spayed	Spayed + Tes.
No. of animals examined	19	37	19
Age (weeks)	88	88	75
Atrophy of exocrine pancreas			
—	17	9	4
+	1	10	6
‡	1	18	9
Atrophy of islets			
—	17	2	0
+	1	5	0
‡	1	30	19

— : no lesion + : slight ‡ : moderate—severe
Tes. : Testosterone propionate

Fig. 6. Pancreas of spayed+Tes. female WBN/Kob rat
Atrophy or disappearance of islet tissue and
atrophy of exocrine pancreatic tissue (H. E.×100)

膵島およびその周囲領域の線維化，間質における炎症細胞の浸潤とヘモデジリン沈着等から構成されていた (Fig. 6)。このような組織像は WBN/Kob の高血糖発症ラットのそれと同質であった。これに対して，無処置対照群の膵臓では外分泌組織の萎縮を示した2例を除いて外分泌組織および膵島のいずれにも明らかな組織学的変化は認められなかった。

考 察

雄だけに自然発症する WBN/Kob ラットにおける高

血糖発症と膵臓病変が，雌ラットの性腺を摘出した場合にも，発現することから本系統ラットの自然発症糖尿病の遺伝的な発症因子が雄だけでなく，雌にも存在することが明らかにされた [7]。今回の実験では雌雄ラットの性腺摘出とそれに加えて雌性および雄性ホルモン（エストロゲン，テストステロン）を投与し，本系統ラットの糖尿病態に対する両ホルモンの影響について調べた。

無処置雄ラットでは30週齢で既に尿糖陽性例の発現を伴って耐糖能が低下し，精巣摘出群では60週齢で耐糖能が低下したのに対し，テストステロン投与群ではこの様な変化を示すものは1例もいなかった。したがって，精

巣摘出によって WBN/Kob ラットの糖尿病態の発症は遅延するのに加えて、精巣摘出+エストロジェン投与では60週齢まで完全に発病が抑制されることが明らかになった。糖尿病症状と膵臓の組織学的変化が密接な関連を持つことは既に知られており [15], 特に膵島および β 細胞の減数と糖尿病病態が概ね並行して進行することが確認されている。精巣摘出群の膵臓では無処置雄ラットとはほぼ同質の炎症性変化が認められたが、その程度は無処置雄ラットに比べ稍軽度であり、逆に正常組織は無処置雄ラットに比較してより良好に保たれていた。一方、エストロジェン投与群の膵病変は無処置雌ラットのそれとはほぼ同様であり、殆ど糖尿病性の変化を欠いていた。これは、雌性ホルモンが糖尿発症に抑制的に作用しているとした先の報告の推論を支持しているのに加えて、雄性ホルモン除外も同様に糖尿病発症を遅延させる効果を持つことを示唆していた。

エストロジェンの作用についてはラットの膵切除後にこれを投与すると糖尿病の発症が抑制されたという報告 [4], イヌの膵広範囲切除後、エストロジェンが残存膵の再生を形態的にも機能的にも促進させるという報告 [5], イヌの膵管結紮腺維化膵に膵管再建兼膵切除後、エストロジェン投与群で糖尿病の発症が著明に抑制され、膵線維化率が減少し、膵内外分泌機能が比較的良好に維持されたとする報告 [9] 等がある。これらの結果はエストロジェンが膵に作用して、ラ氏島数を増加させ、そのインスリン分泌能を高める作用がある [1, 2, 6] ことを推測させる。WBN/Kob ラットの膵臓では加齢とともに島細胞が減少し再生島細胞が出現することが知られている [15]。エストロジェンの作用としては、これら再生島細胞の増加とともに現時点まで十分に解明されていない本系統ラットの膵島 β 細胞破壊作用を防御する機構に関与するのかも知れない。WBN/Kob ラットの糖尿病の発症に対するエストロジェンの抑制作用については既に仲間らによっても確認されている [12, 13] が、その詳細なメカニズムについては不明である。今回の実験結果もこれらの報告とよく一致していたが、副腎皮質ホルモンをはじめとする他のステロイド系ホルモンとの相互作用あるいは拮抗作用等については、ホルモン定量も実施されておらず、十分な解明には至らなかった。一方、雌実験において無処置ラットは高齢に至るまで異常が認められなかったのに対し、テストステロン投与群で55週齢頃から、卵巣摘出群ではそれより約4ヶ月遅れて尿糖陽性例が出現した。糖負荷試験でもそれらに先立ち、耐糖能の低下が認められた。膵病変においても卵巣摘出群およびテストステロン投与群のそれは無処置雄

ラットとはほぼ同質の変化を示した。また、無処置雄ラットに屢々認められるトリグリセライドの高値も合わせて認められ、テストステロン投与群は無処置雄ラットの糖尿病態のそれとはほぼ合致していると考えられた。Nonaka らは、KK 系マウスの糖尿病発現に雄性ホルモンが重要な役割を果たしていることを報告しているが [10], 本系統ラットにおいてもテストステロンの糖尿病態の発症促進効果が示唆された。

各群の体重に関して、尿糖発症が抑制されたエストロジェン投与群では無処置雄ラットの体重にほぼ近似していた。一方、卵巣摘出およびテストステロン投与群の体重は、無処置雌ラットのそれに比べ有意な高値で推移し、精巣摘出群の体重に近かった。これらの群では60週齢時に耐糖能の低下が見られたが、その時期と体重増加の程度とは概ね合致していると考えられた。ところで、糖尿の発症に関与する因子の一つに肥満があげられており、肥満では血糖値は正常にもかかわらず、血中インスリン値が高く、インスリン抵抗性があることが知られている [14]。このことは、卵巣摘出あるいはテストステロン投与群の顕著な体重増加が糖尿病態の進展に二次的なものとして、関与していたとも考えられた。テストステロンがもたらすその他の作用としては、エストロジェンの場合と同様、本実験においては明らかに出来なかった。

結局、今回の成績はラットの膵切除後、様々なステロイドホルモンを投与した結果エストロジェン作用をもつものは糖尿病の頻度を減少させたが、アンドロジェン様のものは増進させたとする Lewis らの報告 [8] とも一致する。

いずれにしても、WBN/Kob ラットの糖尿病発現には雌性ホルモンが抑制的に作用していること、また、雄性ホルモンがその発症を促進していることは確認し得た。

要 約

WBN/Kob ラットの糖尿病発症に及ぼす性ホルモンの影響を検討するため性腺摘出に加え、雌雄に性ホルモンを投与し、尿糖の発症、体重推移、耐糖能ならびに病理組織学的所見を無処置対照群のそれと比較した。その結果、雌無処置群および雄エストロジェン投与群では異常はなかったが、雄の無処置群では約30週齢、精巣摘出群で52週齢、雌のテストステロン投与群で55週齢、卵巣摘出群で72週齢より尿糖排泄がみられはじめた。また、それに先立ち、これらの群では耐糖能の低下が認められた。雄の体重では対照群に比べて精巣摘出、エストロジ

エン投与群の順に顕著な低値を示し、雌では対照群に対し、卵巣摘出、テストステロン投与群の順に顕著な高値を示した。膵臓の組織学的検査では、精巣摘出群、卵巣摘出群およびテストステロン投与群で基本的に WBN/Kob 雄ラットと同質の変化（外分泌腺組織の萎縮および膵島の萎縮・消失）が認められたが、雌の対照群および雌のエストロジェン投与群ではこれらの変化はなかった。WBN/Kob ラットの尿糖排泄を伴う高血糖発症には雌性ホルモンが抑制的に作用していること、また、雄性ホルモンがその発症を促進していることが示唆された。

文 献

- [1] 朝倉徹夫 (1986). 去勢成熟雌ラットの膵 Langerhans 島細胞におよぼす estrogen, progesteron の作用に関する組織学的研究. 三重医学, **30**, 93-99.
- [2] Costrini, N. V. and Kalkhoff, R. K., (1971). Relative effects of pregnancy, estradiol and progesterone on plasma insulin and pancreatic islet insulin secretion. *J. Clinical Investigation*, **50**, 992-999.
- [3] 藤原敏彦・牛山 泉・吉岡慎二・堀越大能・土谷 稔・奈良間 功 (1987). 新しい自然発症糖尿病モデルラット (WBN/Kob) の糖尿病態の解析. 糖尿病動物 第 1 巻, pp. 150-157, 後藤由夫編, 医薬ジャーナル社, 東京.
- [4] Houssay, B. A. (1951). Action of sex hormones on experimental diabetes. *Br. Med. J. Sept. 1.*, 505-510.
- [5] 林 仁庸 (1983). 膵広範囲切除後の残存膵の再生と Estrogen の効果. 日膵研プロシーディングス, **13**, 48-49.
- [6] 小塚良允 (1982). 妊娠時の耐糖能に関する研究: ラット灌流膵を用いた HCG, HPL, Estrogen, progesterone などの胎盤産生 Hormone の Insulin 分泌能におよぼす検討. 三重医学, **26**, 7-15.
- [7] 昆 弘志・三枝 雅・土谷 稔・奈良間 功 (1988). WBN/Kob ラットの糖尿発症に及ぼす性腺摘出の影響. 実験動物, **37**, 429-435.
- [8] Lewis, J. T., Foglia, V. G., and Rodriguez, R. R. (1950). The effects of steroids on the incidence of diabetes in rats after subtotal pancreatectomy. *Endocrinology*, **46**, 111-121.
- [9] 水本龍二・渡辺泰和・山本敏雄・世古口務 (1985). 膵管結紮繊維化膵切除後の残存膵に対する Estrogen の効果, 難治性膵疾患調査研究班報告書, 195-203.
- [10] Nonaka, T., Higuchi, N., Arai, T., and Oki, Y. (1988). Effect of castration androgen on glycosuria appearance in the diabetic KK mice induce by monosodium glutamate administration. *Jpn. J. Vet. Sci.*, **50**, 1121-1123.
- [11] 仲間一雅・七戸和博・秋元敏雄・清水真澄・深沢晶子・石崎正通・小林和雄・戸部満寿夫 (1987). WBN/Kob ラットの糖尿病症状および膵・腎の組織学的変化について. 糖尿病動物 第 1 巻, PP. 158-161, 後藤由夫編, 医薬ジャーナル, 東京.
- [12] 仲間一雅・秋元敏雄・清水真澄・七戸和博・戸部満寿夫 (1988). WBN/Kob 雄ラットの自然発症糖尿病に対する Estrogen の発症抑止効果について. 糖尿病動物 第 2 巻, PP. 130-136, 後藤由夫編, 医薬ジャーナル, 東京.
- [13] 仲間一雅・秋元敏雄・大橋和史・金 重輝・原 浩子・戸部満寿夫 (1989). WBN/Kob ラットの自然発症膵疾患について—膵病変発現・性差についての一考—, 糖尿病動物 第 3 巻, PP. 154-162, 後藤由夫編, 医薬ジャーナル, 東京.
- [14] 佐々木英夫 (1991). 糖尿病. 内科学, pp. 1488-1499, 上田英夫・竹内重五郎・杉本恒明監修, 朝倉書店, 東京.
- [15] Tsuchitani, M., Saegusa, T., Narama, I., Nishikawa, T., and Gonda, T. (1985). A new diabetic strain of rat (WBN/Kob). *Lab. Anim.*, **19**, 200-207.
- [16] Tsuchitani, M., Kuroda, J., Nagatani, M., Miura, K., Katoh, T., Saegusa, T., Narama, I., and Itakura, C. (1990). Glycogen accumulation in the renal tubular cells of spontaneously occurring diabetic WBN/Kob rats. *J. Comp. Path.*, **102**, 179-190.