

Title	肝糖原に対するGlucagenの晩期増量効果について
Author(s)	奥野, 巍一
Citation	大阪大学, 1959, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/28227
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 〈/a〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

【 26 】

氏名・(本籍)	奥野巍一 おおくのきいち
学位の種類	医学博士
学位記番号	第 6 2 号
学位授与の日付	昭和 34 年 9 月 30 日
学位授与の要件	医学研究科科内系 学位規則第 5 条第 1 項該当
学位論文題目	肝糖原に対する Glucagon の晩期増量効果について
	(主査) (副査)
論文審査委員	教授 木谷 威男 教授 市原 硬 教授 須田 正巳

論 文 内 容 の 要 旨

I 研究目的

Glucagon (以下Gと略) について今日確立された生理作用は肝糖原分解促進による一過性の血糖上昇反応のみであり、之は Sutherland, Cori が不活性型肝 Phosphorylase の再活性化によるものであることを証明した。而るに最近G投与後時間が経過すれば逆に肝糖原は増量すると言わば Gの肝糖原に対する二相性作用に関する報告が見受けられる。一方Gの大量投与でNの negative balance も惹起すると云う。従ってGは Glucocorticoid とその代謝作用の類似性からGのかかる肝糖原増量作用は Gluconeogenesis の亢進による可能性が推定される。それ故以上の見地からGが実際に糖新生を促進するか否かにつき検討を行う為、先づ一般に糖新生亢進時における代謝パターンを求め、それをGに適用しかかる推定の真否について考察を加え、更にこの作用が副腎皮質等の介在によるものか、或はGの primary action によるものかに関し解析を進めた。

II 研究方法並びに結果

1. アラニンによる肝糖原生成に及ぼすGの効果

- ① 方法：体重 120~150g の ♂ Wistar 系ラツテにGを 50r 1回及び 50r/日、連続 8 日間腹腔内注射後夫々絶食せしめる。絶食 20 時間後にアラニンを 2g/kg 腹腔内に注射し、更に 4 時間後ラツテを屠殺、直ちに肝糖原を測定した。
- ② 結果：1 回投与群は約 20%、長期投与群では約 65% の肝糖原増量がみられた。従ってGの前処置によりアラニンからの糖原形成が促進される事がわかる。

2. 糖新生亢進時の一般的な代謝様式

糖新生亢進状態の代表として Glucocorticoid 投与及びアロキサン糖尿病時 (以下ア糖尿と略) を取り上げた。

① 方法：a) アラニンより糖質の生成を *in vitro* において観察した。即ち 24 時間絶食のア糖尿及び Hydrocortisone (以下HC と略) 5 mg 1回注射ラツテ肝切片に基質としてアラニンを添加 (最終濃度0.4%) , ワールブルグ装置で37°C, 1時間振盪後のメデウム (Krebs-Ringer-Phosphate buffer, pH7.4) のブドー糖, 焦性ブドー酸, 切片の糖原量を測定した。HC *in vitro* 添加 ($2 \times 10^{-4}M$) 並びにア糖尿肝切片へのインシュリン *in vitro* 添加 (0.05u/cc) の影響も観察した。

b) 肝酸素消費：a) と同時に24時間絶食の HC 1回注射及び 5 mg/日, 8日間注射ラツテ並びにア糖尿ラツテのアラニンによる肝粥の20分間における酸素消費を測定した。

c) 肝 Transaminase 活性：b) と同じ条件のラツテ肝につき Tonhazy 等の方法で夫々 GOT, GPT を測定した。

② 結果：a) 肝切片へのアラニン添加実験ではブドー糖, 焦性ブドー酸, 糖原の何れかの生成が亢進している。ア糖尿においてインシュリンの添加はこれらの生成に対し抑制的に働く。

b) 肝酸素消費：HC 長期注及びア糖尿において促進する。

c) 肝 Transaminase 活性：最も顕著な反応を示し, 特に GPT 活性の上昇は著明で HC 長期注では約7.3倍の値をとる。

以上から糖新生亢進時には殊に肝 Transaminase の変動が特異的である事がわかる。

3. G の gluconeogenesis に 及ぼす効果

① 方法：2 と全く同じである。ラツテは G50r 1回注射群と 50r/日, 10日間注射群の 2 群とした。

② 結果：a) 肝切片への *in vitro* におけるアラニン添加実験では焦性ブドー酸は有意に増量, ブドー糖, 糖原も軽度乍ら増量する。

b) 肝酸素消費は長期注射群で増加した。

c) 肝 Transaminase 活性：長期注射群の方が増加著明で GOT 1.7倍, GPT 2 倍となる。

従ってGは糖新生に対し促進的に働くものと考えられる。

4. Gの糖新生促進効果は副腎皮質を介して作用するものなりや。

Gの肝 Transaminase への効果から推定して副腎皮質介在の可能性につき検討した。

① 方法 i) 肝, 腎機能正常で且心不全のない 8 例について絶食状態で G20r/kg 静注, その前後の尿中 17-OH, Urea-N を測定した。ii) 次に副腎剝出ラツテに G50r/日 3日間投与後 24 時間絶食の肝 Transaminase を測定した。

②結果 i) 血糖は全例で上昇しGの一次作用の健在なる事を示す。17-OH は 8 例中 6 例に増量し, 生理食塩水注射の対照実験では全く増加の傾向はない。Urea-N は半数において増量した。ii) 副腎剝出による肝 Transaminase は減少するがGはこれに対し少くとも活性上昇的には作用しなかった。

故にGの向副腎皮質作用は存在すると言えよう。

III 結 論

1. Glucagon の肝糖原に対する晩期上昇効果の発現機序につき解析を加え, これは一部は糖新生の促進によるものであり, その成立機作として肝 Transaminase 活性の亢進が考えられる。

2. Glucagon のかかる作用は一次的のものなりや否やにつき更に検索をすすめ、G投与後の尿中 17-OH の排泄増量及び副腎剔出後の肝 Trans aminase 活性をGは上昇せしめないことよりこの効果は少くともその一部は副腎皮質を介するものと推定した。

論文の審査結果の要旨

Glucagon の生理作用に関し今日確立されているのは肝糖原分解促進による一過性の血糖上昇反応のみである。即ち Glucagon は投与直後では肝糖原を分解減量せしめるが、近時 Glucagon の中等量以上投与長時間（24時間以上）経過すれば逆に肝糖原は増量するとの報告がある。一方 Glucagon はNの negative balance を惹起するという。従って Glucagon はその代謝作用において Glucocorticoid との類似性から Glucagon の肝糖原に対する晩期増量効果は Gluconeogenesis の亢進に由来するものではないかと推定し、更にかかる効果は副腎等の介在によるものか否かに関しても検討するため、著者は次の如き実験を行った。

1) 先ず Glucagon が実際に糖新生に影響を与えるか否かをみるため、絶食ラットに投与したアラニンによる肝糖原形成が Glucagon の前処置により如何なる変動をうけるかを窺った。これによると Glucagon の前処置により肝糖原形成は増量し、その程度は Glucagon 1回投与群より長期投与群において著しい。従って Glucagon はアラニンよりの糖新生を促進せしめるものと推定される。

2) これを確かめるため一般に糖新生亢進時における代謝様式を求め、かかる様式が Glucagon についても適用されるか否かをみた。従来より Glucocorticoid 投与時及びアロキサン糖尿病時に糖新生が亢進することは異論がないのでこの二者の代謝様式を検討すると次の通りである。先ず24時間絶食の Hydrocortisone 投与又はアキロサン糖尿ラット肝切片に基質としてアラニンを加え、37°C、1時間 incubate するとメヂウム中のブドウ糖、焦性ブドウ酸或は切片中糖原の何れかの生成量が増える。又同時に測定した肝 Transaminase 活性は著明な上昇を示し、特に Hydrocortisone 投与時の Glutamic pyruvic transaminase 活性の上昇は著しい。

3) Glucagon につき全く同様の方法で検討した結果、以上の場合より軽度ではあるが同じ代謝様式を得た。この際 Glucagon 長期投与群の方がこの傾向は明らかである。従って Glucagon による肝糖原の晩期増量効果は糖新生亢進が関与し、その成立機作として肝 Transaminase 活性の上昇が考えられる。

4) Glucagon の糖新生促進効果は Hydrocortisone 投与時より軽度であり、殊に肝 Transaminase 活性上昇は $\frac{1}{2}$ ~ $\frac{1}{3}$ に過ぎない事、又この効果は Glucagon 投与後長時間経過しなければ発現しない事実等から Glucagon は副腎皮質を介して働くのではないかと推定される。それ故先づ Glucagon をヒトに20 r/kg 静注しその前後における尿中 17-OH 排泄の変動をみるに、投与後においては明らかな排泄上昇を示す。一方副腎剔出ラットに Glucagon を投与し肝 Transaminase を測定した所、Glucagon は少くとも活性上昇的には作用しなかった。以上より著者は Glucagon の副腎皮質刺戟作用の存在を確認して Glucagon による肝糖原増量効果には糖新生促進が関与し、これは少くとも一部は副腎皮質を経由する肝 Transaminase 活性の亢進によるものであると結論している。

肝糖原に対する Glucagon の晩期増量効果の成立機作について二、三の説も行われるが、何れも実験的根拠に乏しく仮説の域を出ない。著者が今回一貫せる論理的考察の下にこの機序を明らかにした点は意義が大きい。この際肝 Transaminase を亢進し糖新生促進的に働くとの Glucagon の新しい代謝作用を指摘している。Glucagon と蛋白代謝との関係についての研究は従来殆ど見当らなかつたが、新たにアミノ酸代謝の主要な場である Transamination の level における Glucagon の関与を明確にした点からも価値ある業績と認める。