The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	糖質の膜透過に及ぼすInsulinの効果に関する研究
Author(s)	野中, 共平
Citation	大阪大学, 1964, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/28606
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、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

【23】

氏　名・(本籍)	野　中　共　平（のなかきょうへい）
学位の種類	医　学　博　士
学位記番号	第　506　号
学位授与の日付	昭和39年3月25日
学位授与の要件	医学研究科内科系 学位規則第5条第1項該当
学位論文題目	**糖質の膜透過に及ぼす Insulin の効果に関する研究**
論文審査委員	(主　査)　教授 西川　光夫 (副　査)　教授 山村　雄一　教授 坂本　幸哉

論　文　内　容　の　要　旨

〔目　　的〕

insulin が糖質の膜透過に関与することは，内臓摘除犬における d-galactose の分布の変動を目標とした Levine らの実験によって明らかにせられたが，insulin の糖質膜透過促進作用に関する定量的な観察は，in vitro の実験によって更に精細に行なうことが出来る。著者は Kipnis らが考案した切断しない横隔膜標本 (intact diaphragm) を使用して，pentose の分布に及ぼす insulin の効果を観察し，この insulin 効果を指標として insulin の bioassay を行ない臨床的応用に供し得るか否かを検索した。その際基礎条件を吟味するため，insulin 作用における stereospecificity の存在，即ち insulin は炭素原子1，2，3位の立体構造が d-glucose と等しい糖の細胞膜透過のみを促進するという Levine の所説を，本法に基づく in vitro の実験によって検討した。

一方甲状腺刺戟ホルモン (TSH) は，甲状腺切片におけるアミノ酸の蛋白への転入を高め，非代謝性アミノ酸 α-aminoisobutyric acid の摂取を促進することが知られている。そこで TSH は甲状腺において糖質の膜透過にも関与することを推定し，pentose を用いる同様の実験によって TSH の甲状腺切片における糖質の膜透過に及ぼす効果を検討し，更にその際の stereospecificity を insulin のそれと対比した。

〔方法並びに成績〕

方法：横隔膜に関する実験では，wistar 系の白鼠を用い，Kipnis らの方法に従って作成し，正中線で2分した標本の一方を対照用，他方を検体用とし，夫々対照及び検体を含む pentose 緩衝溶液中で一定時間 incubate したのち，横隔膜中に含有される pentose 量を測定した。

甲状腺に関する実験では，1～2才の雄牛より得た甲状腺を重量 150～300mg の切片とし，相隣る2切片につき，横隔膜と同様の方法で実験を行なった。

d-xylose, l-xylose, d-arabinose 及び l-arabinose は，Roe 及び Rice による p-bromoaniline 法に

より各々の標準曲線から530mμの波長で比色定量した。細胞外 space として thiosulphate, inulin 及び C^{14}-sucrose の各 space を測定した。

成績：d-xylose, l-xylose, d-arabinose 及び l-arabinose の横隔膜標本における分布につき対照と insulin 添加との差を △pentose とし，夫々の糖に及ぼす insulin 効果を比較した。Levine らにより "responsive sugar" とされた d-xylose 及び l-arabinose は，同程度の顕著な insulin 効果（いずれも $P<0.001$）を示す他に，"nonresponsive sugar" とされた d-arabinose 及び l-xylose にも "responsive sugar" には及ばないが夫々有意（$P<0.001$ 及び $P<0.05$）の insulin 効果を認め，然も d-arabinose の効果は，l-xylose の効果よりも大（$P<0.01$）であった。即ち "responsive sugar" のみならず "nonresponsive sugar" の細胞膜透過をも insulin は促進し，"nonresponsive sugar" に及ぼす insulin 効果は，炭素原子1，2，3位以外の立体構造にも左右されることが示された。

甲状腺において，TSH が pentose の膜透過に及ぼす効果をみると，d-xylose 及び l-arabinose では TSH 効果が認められる（$P<0.001$ 及び $P<0.005$）が，l-xylose 及び d-arabinose では全く効果が認められなかった。

横隔膜において，△d-xyloes を insulin 効果とし，insulin の対数用量反応曲線を描くと，10^{-6}u/ml～10^{-1}u/ml の範囲でS字状の曲線を呈するが，10^{-5}u/ml～10^{-2}u/ml の範囲内では直線状を呈し，この範囲内で対数 insulin 量（X：u/ml）と △xylose（Y：mg/gm of wet muscle/40′）の間に直線回帰の成立することを認めた。回帰式は，$Y-0.47=0.26(X+3.62)$。此の方法を応用して，ラ氏島腫瘍の1症例で血中 insulin 様活性を測定し，著明な過 insulin 血症を証明してラ氏島腫瘍の診断を定め得た。

〔総　　括〕

1) 横隔膜において，insulin は Levine らの "responsive sugar" である d-xylose 及び l-arabinose の細胞内分布を増加させるのみならず，"nonresponsive sugar" である対応する異性体l-xylose 及び darabinose の細胞内分布をも明らかに促進する。この場合 "responsive sugar" である d-xylose 及び l-arabinose space に及ぼす insulin 効果は同程度であるが，d-arabinose, l-xylose space に及ぼす insulin 効果には有意の差があり，d-arabinose space に及ぼす効果は l-xylose space に及ぼすそれに優る。即ち insulin 効果は "responsive sugar">d-arabinose>l-xylose の順となる。

2) 牛甲状腺において，TSHは d-xylose 及び l-arabinose の甲状腺組織への分布を増加させる。この際 TSH は l-xylose 及び d-arabinose space を増大させる効果を全く欠いており，厳密な stereospecificity が存在する。

3) d-xylose の intact diaphragm 膜透過に及ぼす insulin 効果を指標として対数用量反応曲線を作成した。10^{-5}u/ml～10^{-2}u/ml の範囲内では insulin 様活性の測定が可能である。更に本法によって診断し得たラ氏島腫瘍の1症例を呈示した。

論文の審査結果の要旨

本論文は，糖質の膜透過に及ぼす Insulin の効果を，白鼠横隔膜を用いて Levine の所説を in vitro の

立場から検討すると共に，この Insulin 効果を利用して Insulin の bioassay を行ない，臨床的応用を試みている。又 TSH が甲状腺で糖質の膜透過にも関与する可能性を五炭糖で Insulin の場合と対比考察したものである。

その結果，白鼠横隔膜では1，2，3位の立体構造が d-glucose と等しい "responsive sugar" のみならず，同部分の構造が相違する "non-responsive sugar" (d-arabinose, l-xylose) にも，responsive 群には及ばないが，有意の膜透過促進効果がみられ，その効果の差には C_4 位の構造が関与すると推定される結果を得た。又 TSH は牛甲状腺切片において五炭糖の膜透過に関与することを明らかにした。この際 Insulin と筋組織の場合と幾分異り responsive sugar (d-xylose, l-arabinose) のみを透過促進し，non-responsive sugar に対しては全く無効であった。更に d-xylose の intact diaphragm 膜透過に及ぼす Insulin 効果を指標として作用濃度曲線を作成し，10^{-5}～10^{-2}u./ml の範囲内で直線回帰の成立することを示し，本法が過 Insulin 血症の診断には有用であることを述べた。

以上，本研究は Insulin の糖質膜透過促進効果について，いわゆる "non-responsive" 群に及ぼす効果についても新しい解釈を示すと共に，又 TSH が甲状腺において筋肉組織における Insulin と同様に糖質の膜透過を促進する事実を提示し，下垂体ホルモンの作用機序に新しい知見を加えたものである。