The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Glucocorticoidの膵ランゲルハンス氏島に及ぼす影響
Author(s)	片山, 徹
Citation	大阪大学, 1967, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/29355
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

【46】

氏名・(本籍)	片山　徹（かたやま　とおる）
学位の種類	医学博士
学位記番号	第 1209 号
学位授与の日付	昭和42年3月31日
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当
学位論文題目	**Glucocorticoid の膵ランゲルハンス氏島に及ぼす影響**
論文審査委員	(主査) 教授 西川 光夫 (副査) 教授 阿部 裕　教授 小浜 基次

論文内容の要旨

〔目　　的〕

glucocorticoid 投与によるステロイド糖尿病の特徴として，① negative N-balance, ② 一旦出現した尿糖，高血糖の消失，③ ランゲルハンス氏島（以下ラ氏島と略す）の肥大増殖が挙げられる。この尿糖の変動に対しては，生体の adaptation という言葉で表現され，精細な研究はなされていない。著者は glucocorticoid 連続投与による血糖値の変動と膵ラ氏島に起こる形態学的，組織化学的変化を比較検討し，更に ^{3}H-thymidine による radioautography を用いて，glucocorticoid 投与時の生体の adaptation をラ氏島の面より検索した。

〔方法ならびに成績〕

方法：体重 200～300 gm の純系雄 Sprague-Dawley ラットを用い，血糖値と対比して，膵ラ氏島の大きさ及び箇数，β-顆粒，B-細胞の蛋白結合性 disulfid, sulfhydryl 基（以下 S-S, SH 基と略す）及び B-細胞の可染性亜鉛の変動を追求した。又 ^{3}H-thymidine を用いた radioautography により膵ラ氏島の肥大と増殖を検索した。[A] 動物実験 1）ラット1匹当たり1日 10 mg の cortisone acetate を50日間筋注して経時的に観察した。2）1匹当り1日 1.25 mg より 25 mg まで cortisone acetate を漸増，80 日間に合計 938 mg を投与して上記の現象について観察した。3）cortisone acetate 10 mg を2日間及び10日間投与後，ラットの体重当たり，2 microcurie の ^{3}H-thymidine を腹腔内に注射し更に2時間後に屠殺し膵を採取し radioautography 処理を施した。[B] 染色法及び測定法：β-顆粒は Gomori の Aldehyde-Fuchsin 法の Runge 変法を用いた。ラ氏島の大きさ及び箇数の測定には，この標本を用いて，同一拡大率にて，切片中のすべてのラ氏島を夫々，顕微鏡撮影し，同一紙質の印画紙に同一倍率にて引伸ばし，これを切り取ってその重量を測定し，面積に換算した。蛋白結合性 S-S, SH 基に対しては Barrnett, Seligman の DDD 法の Teiger らの変法を用い，顕微分光光度計を用

いて波長 530 mμ の単色光でその濃度を測定した。ラ氏島亜鉛の検索は硫化水素飽和70%アルコール固定材料より切片を作り，Dithizone アンモニア水溶液にて加温染色して行なった。^{3}H-thymidine 注射ラットの膵は Bouin 液で固定後，切片を dipping 法で Kodak NTB 2 乳剤でおおったのち radioautography 処理を行ない，H.E. の後染色を施した。

1）Cortisone acetate 10 mg を連日投与したラットの体重は漸減し，50日で実験開始時体重より約37%の減少をみた。空腹時血糖値は実験開始後5日で最高値を示し，15日より下降して25日では正常値となり，以後再び上昇して35日，50日では高値を示した。尿糖は実験開始後4日目より出現し，以後血糖が高値を示す期間にのみ出現した。膵 100 mm^2 当たりのラ氏島面積の平均値は漸増し，10日で対照の約2倍に，25日で約3倍となる。ラ氏島の箇数は10日で約2倍となり，以後著明な増加はみられない。15日以後の個々のラットのラ氏島の面積と血糖値の間には相関々係はみられない。β-顆粒は5日で著明に減少し，この状態は15日まで続き，其後増加して25日では対照とほとんど変らなくなる。B-細胞の蛋白結合性 S-S, SH 基の濃度は5日で著減，15日で一旦対照の値に近くなるが，再び下降し，その後次第に増加し，50日で対照の値に近づく。15日以後の個々のラットの蛋白結合性 S-S, SH 基濃度と血糖の間には比較的密接な相関々係がみられる。B-細胞の可染性亜鉛は5日で著明に減少し，その後次第に増加して50日では対照に比して著しく濃染している。2）Cortisone acetate を漸増投与しても尿糖，高血糖は出現せず，実験終了時の膵 100 mm^2 中のラ氏島の面積は対照に比し約2.2倍に，箇数は2.4倍に増加する。β-顆粒，蛋白結合性 S-S, SH 基濃度は共に対照と変らず，B-細胞の可染性亜鉛も増加していない。3）radioautography 処理を行なった標本では，2日及び10日間 Cortisone acetate を投与したラットでは多くのラベルされた核を観察出来た。対照，2日及び10日間 Cortisone acetate 投与ラットの膵ラ氏島の radioactive index (percent of labeled cells) は夫々0.1，2.7 及び 1.2 であった。

〔総　　括〕

1）cortisone acetate 連続投与初期ではラ氏島の増大と β-顆粒の減少，蛋白結合性 S-S, SH 基濃度の減少，可染性亜鉛の減少より insulin の release が盛んであるが，血糖が再び上昇する時期ではラ氏島の増大率は少ない，又蛋白結合性 S-S, SH 基濃度は血糖値の変動と比較的よく平行し，β-顆粒も比較的多く，B-細胞の可染性亜鉛も著しく濃染される。これらの成績から，この期間の血糖上昇は B-細胞の insulin の放出の抑制によるものと考えられ，この insulin 放出の抑制には亜鉛が一つの因子として働いていると推論した。2）Cortisone acetate を少量より漸増長期間投与したラットでは尿糖，高血糖は出現しない。3）^{3}H-thymidine を用いた radioautography で，膵ラ氏島の radioactive index を求め，ラ氏島の増大が主に B-細胞の分裂増殖により起ることを明らかにした。

論文の審査結果の要旨

glucocorticoid 投与による steroid 糖尿病の成因として gluconeogenesis の亢進など膵ラ氏島以外の因子が明らかにされているが，糖尿病状態の発現にはラ氏島の関与を示唆する幾つかの現象もみられ

る。

本論文はこの点に着目して，glucocorticoid 投与時のラ氏島の変化を組織学的に追求して，その役割を明らかにしようとした研究である。

即ちラットに glucocorticoid を50〜80日間連続投与すると血糖は一旦上昇するが，その後下降して25日頃に前値にかえり以後再び上昇の経過をたどる。この血糖値の変動とラ氏島の増数，増大状態，β-顆粒（貯蔵型 insulin と考えられる）及び B-細胞の蛋白結合性 disulfide, sulthydryl 基（溶在型 insuline を表現する）の濃度を各時期で比較検討した。血糖上昇に対してラ氏島の増大という反応が見られたが，後期の血糖上昇には B-細胞よりの insulin 放出の抑制が関与する所見で，この因子として B-細胞の可染性亜鉛が挙げられることを示し，更に radioautography により，ラ氏島の増大が主として B-細胞の mitosis によることを明らかにしている。

以上，本論文は glucocorticoid 投与時の膵ラ氏島の形態学的，組織化学的変化を観察して，血糖の変動に対するラ氏島の役割を明らかにせんとしたもので，Steroid 糖尿病の病態の解明に一つの知見を加えたものである。