OUKA
Osaka University Knowledge Archive

| | |
|---|---|
| Title | 膵ランゲルハンス氏島内分泌機能の組織化学的研究 特にB細胞内蛋白結合性Disulfid, Sulfhydryl基の変動について |
| Author(s) | 中嶌, 功 |
| Citation | 大阪大学, 1966, 博士論文 |
| Version Type | |
| URL | https://hdl.handle.net/11094/29362 |
| 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

【24】

| | |
|---|---|
| 氏名・(本籍) | 中嶋（なかじま） 功（いさお） |
| 学位の種類 | 医学博士 |
| 学位記番号 | 第970号 |
| 学位授与の日付 | 昭和41年4月25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 | **膵ランゲルハンス氏島内分泌機能の組織化学的研究　特にB細胞内蛋白結合性 Disulfid, Sulfhydryl 基の変動について** |
| 論文審査委員 | (主査) 教授 西川 光夫<br>(副査) 教授 岡野 錦弥　教授 山村 雄一 |

## 論文内容の要旨

〔目　　的〕

膵ランゲルハンス氏島（以下膵ラ氏島と略す）には貯臓型 Insulin として β 顆粒があり，他に溶在性 Insulin の存在することが知られている。溶在性 Insulin の染色法は Barrnett, Seligman によって確立されている。著者は種々の条件下の膵ラ氏島の細胞内蛋白結合性 Disulfid, Sulfhydryl 基（以下 S-S, SH 基と略す）の濃度を測定して，膵ラ氏島の分泌機能をうかがい知らんとした。

〔方法ならびに成績〕

方法：体重約 130～150 g の雄性純系 Sprague-Dawley 系ラットを用い，蛋白結合性 S-S, SH 基の濃度の変動を追求して，血糖及び β 顆粒の動きと対比した。[A]. 動物実験 1）ブドウ糖投与実験，24時間空腹正常ラットにブドウ糖 3 g/Kg を静注して経時的に観察した。2）Sulfonylurea（以下 SU と略す）D 860 100 mg/Kg を 1 回静注し経時的に観察した。3）SU D 860 1.0 g/Kg, 100 mg/Kg 及び P 607 200 mg/Kg, 50 mg/Kg を 1 日 1 回胃ゾンデで胃内に注入し，長期間連続投与し，最終注入後24時間絶食せしめ屠殺観察した。なおこれらの動物にブドウ糖を負荷しラ氏島の反応性をあわせて検索した。[B], 臨床材料　低血糖を惹起した膵ラ氏島腫瘍と腫瘍外ラ氏島及び Von Gierke 氏病のラ氏島について同様の検討を加えた。[C], 染色法及び測定法　顆粒染色には Gomori の Aldehydefuchsin 法の Runge 変法を用い，蛋白結合性 S-S, SH 基に対しては Barrnett, Seligman の DDD 法の Teiger らの変法を多少改変し，顕微分光光度計を用いて波長 530 mμ の単色光を用いて，その濃度を測定した。

成績：1）正常動物にブドウ糖投与後の β 顆粒の量的変動は著明でないが蛋白結合性 S-S SH 基濃度はブドウ糖投与直後に上昇し，45分乃至60分に最低値を示し 180 分で正常ラ氏島の値に近づく。2）SU D 860 100 mg/Kg を 1 回投与すると90分後から β 顆粒の減少が始まり120分で β 顆粒はほ

とんどみられなくなるが，蛋白結合性 S-S, SH 基濃度はブドウ糖投与の場合とやや異り徐々に減少して90分で最低となり，その後増量して正常値に近づく。3）SU D 860 1.0 g/Kg を4ケ月間連続投与すると蛋白結合性 S-S, SH 基濃度は稍々減少するに過ぎないが β 顆粒はほとんどみられない。このような状態の動物にブドウ糖 3 g/Kg を静注すると蛋白結合性 S-S, SH 基濃度は5分後に軽度の上昇を示し，15分後に急激に減少し，30分でほぼ注射前値に復し充分に反応し得る。4）低血糖を惹起した膵ラ氏 B 島細胞腫の腫瘍細胞では顆粒は非常に少く，又蛋白結合性 S-S, SH 基濃度も低いが，腫瘍組織の Insulin 含量は100単位/g と高く，両者の間に解離がみられた。このことは腫瘍細胞の夫々の濃度が低いが，細胞数が非常に多いための結果として単位 g 当りの Insulin 含量が大であるのか，或いは腫瘍の生成する Insulin は正常のラ氏島に於けるのと異り，その染色性に差があるためにかかる解離がみられるのか，この点については不明である。肝に於ける G-6-P ase 欠損により低血糖を来した Von Gierke 氏病の症例ではラ氏島の B 細胞内に多数の β 顆粒がみられ，蛋白結合性 S-S, SH 基濃度も高く，膵外性低血糖による膵ラ氏島の著しい形態的変化であると推測される。

〔総　　括〕

1）B 細胞内蛋白結合性 S-S, SH 基濃度の測定は膵ラ氏島の機能判定に際して1つの有力な指標である。2）SU 1回注射後蛋白結合性 S-S, SH 基濃度は徐々に減少して，90分で最低となり180分で正常に近くなる。3）SU の長期連続投与によって B 細胞の脱顆粒が起るが，蛋白結合性 S-S, SH 基濃度の減少は最終投与後24時間では著明でなく，これらにブドウ糖を投与すると正常ラットに於けるよりもブドウ糖に対する反応時間が短縮しているが充分な反応性を持っている。4）Von Gierke 氏病では膵ラ氏島の Insulin 生成は正常であるが，その放出が抑制されていると考えられるが，膵ラ氏島 B 細胞腫に於いては腫瘍細胞内蛋白結合性 S-S, SH 基濃度と腫瘍組織の Insulin 含量との間に解離がみられた。

## 論文の審査結果の要旨

従来から膵ランゲルハンス氏島内分泌機能の形態学的指標として用いられて来た β 顆粒の増減の判定には主観の入るおそれがある。

本論文はこの点に着眼し，Barrnett-Seligman 法を用いて B 細胞内の溶在性 Insulin の S-S 基を染色し，その濃度を顕微分光光度計で測定した。ブドウ糖静注によりその濃度は40～50分で最低となり，3時間後に前値に戻り，その変動は Immunobioassay による血中 Insulin 濃度とよく対応することを知った。これを指標として膵ランゲルハンス氏島の内分泌機能を追求した研究である。

即ち溶在性 Insulin の濃度の変動から Sulfonyl 尿素剤は溶在性 Insulin から β 顆粒の生成を阻害し，B 細胞からの Insulin の Release を容易ならしめることを示し，又 Sulfonyl 尿素剤を長期間（2～4月）連用すると β 顆粒の消失を来すが，溶在性 Insulin は存在し，ブドウ糖投与に反応することを明らかにした。さらに Von Gierke 氏病の如き絶えず低血糖状態にある疾患では，溶在性 Insulin の増加が著しい。しかるに膵ラ氏島 B 細胞腫では腫瘍組織の Insulin 含量は著増しているに

拘らず，溶在性 Insulin の濃度は低く，両者の間に解離のあることを強調している。

以上本論文は膵ランゲルハンス氏島 B 細胞内の溶在性 Insulin を組織化学的方法を用いて染色し，その濃度を数量化して膵ランゲルハンス氏島の内分泌機能を判定せんとしたもので，本法により Sulfonyl 尿素剤の糖尿病薬としての作用機序解明に一つの知見を加えたものである。