



Title	グルカゴンのインスリン分泌に及ぼす影響 Ⅰ 臨床的研究 Ⅱ 家兔脾切片を用いての実験的研究
Author(s)	黒田, 耕平
Citation	大阪大学, 1973, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/30948
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

氏名・(本籍)	くろ 黒 だ 田 こう 耕 へい 平
学位の種類	医 学 博 士
学位記番号	第 2 9 4 5 号
学位授与の日付	昭和48年12月5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	グルカゴンのインスリン分泌に及ぼす影響 I 臨床的研究 II 家兔膵切片を用いての実験的研究
論文審査委員	(主査) 教 授 西川 光夫 (副査) 教 授 山村 雄一 教 授 田中 武彦

論 文 内 容 の 要 旨

〔目 的〕

グルカゴンはその血糖上昇作用とは別個にインスリン分泌促進作用を有している。一方インスリン分泌の最も重要な調節因子は血糖であり、グルカゴンと血糖と如何なる相互関係の下にインスリン分泌に対する効果を発揮するかを明らかにすることは、グルカゴンのインスリン分泌促進作用の生理的意義を理解する上に重要と考えられる。そこで正常人および糖尿病患者に薬理量ないし生理量のグルカゴンを投与しそのインスリン分泌促進作用を血糖との関連の下に分析した。更に家兔膵切片を用いた *in vitro* 系においてもインスリン分泌に対するグルカゴンとブドー糖の相互関係を検討した。

〔対象及び方法〕

- 1) 薬理量のグルカゴンを用いた臨床的研究：対象はインスリン未治療の軽症 (FBS120mg%以下) 及び重症糖尿病患者 (FBS200mg%以上) 並びに正常者計23名で数日間の間隔をおきブドー糖100g 経口負荷 (OGTT)、ブドー糖25g 静脈内負荷 (I. V. GTT)、グルカゴン 1 mg 静脈内負荷 (I. V. glucagon) 及びブドー糖+グルカゴン静脈内負荷を行い、血糖、血中 immunoreactive insulin (IRI) の経時変動を比較検討した。
- 2) 生理量のグルカゴンを用いた臨床的研究：6人の正常者に0.05、0.01または0.005mgのグルカゴンを負荷、血糖、血中IRIの変動を観察した。またブドー糖を6 mg/kg/minの割で持続注入し、注入開始90分後血糖、IRIの変動がほぼplateauとなった時点で0.005mgのグルカゴンを投与して血糖、IRI, immunoreactive glucagon (IRG) の変動を検索した。
- 3) 実験的研究：家兔の膵切片 (1片が50~80mg) を45分間 preincubate し、ついで4片をプールして0.3%牛血清アルブミン、1000KIU/ml trasyolol, 60mg% ブドー糖を含む Krebs Henseleit Buffer 3 ml 中で15分間 incubate しこれを control とした。次に種々の濃度のブドー糖又はグルカゴ

ンを含む別の medium で15分間 incubate, この操作を2回繰返し各 medium 中に放出された IRI を測定した。測定結果は control の incubation medium 中に放出された IRI 量を100%として百分比で表した。

以上いずれの研究においても血糖は Somogyi-Nelson 法、IRI 並びに IRG は二抗体法で測定した。

〔成績〕

- 1) 薬理量のグルカゴンを用いた臨床的研究：正常者の OGTT において IRI 値は60分で頂値 ($149 \pm 26 \mu\text{u}/\text{ml}$) に達するが、軽症糖尿病群の IRI 上昇反応は遅延し、120分後に頂値 ($90 \pm 21 \mu\text{u}/\text{ml}$) に達した。重症糖尿病群では殆んど血中 IRI 上昇反応は認められなかった。

I. V. GTT では糖負荷後何れの群も IRI は5分以内に頂値に達し、その値は正常群 120 ± 16 、軽症糖尿病群 43 ± 18 、重症糖尿病群 $7 \pm 2 \mu\text{u}/\text{ml}$ と OGTT の頂値に比し低くかった。I. V. glucagon では負荷直後の血糖上昇の認められない時点で I. V. GTT の際とほぼ同程度の IRI 値の上昇があり、グルカゴン自身がインスリン分泌促進作用を有する事が明らかとなった。ブドー糖+グルカゴンの負荷では血糖は I. V. GTT 時とほぼ同レベルであるが、IRI の頂値は正常群 288 ± 41 、軽症糖尿病群 172 ± 42 、重症糖尿病群 $27 \pm 6 \mu\text{u}/\text{ml}$ と著明に増大し、ブドー糖及びグルカゴン単独負荷時のそれぞれ同時点の IRI 値の和よりも大で、ブドー糖とグルカゴンがインスリン分泌に対し相乗的に作用する事が明らかになった。

- 2) 生理量のグルカゴンを用いた臨床的研究：0.05及び0.01mgのグルカゴン負荷は血中 IRI を軽度増大せしめるが、0.005mgのグルカゴンでは殆んど IRI 値の変動を認めなかった。しかしブドー糖の持続注入時に行なった0.005mgのグルカゴン負荷により血中 IRI 値は負荷前の $28 \pm 4 \mu\text{u}/\text{ml}$ に比し負荷2分後 48 ± 8 ($p < 0.025$) 5分後 57 ± 8 ($p < 0.01$) 10分後 $50 \pm 6 \mu\text{u}/\text{ml}$ ($p < 0.005$) と有意に上昇した。この際の血中 IRG 値の変動は負荷前 $0.45 \pm 0.17 \text{ng}/\text{ml}$ より負荷2分後 0.91 ± 0.08 、5分後 $0.81 \pm 0.06 \text{ng}/\text{ml}$ と僅少でありほぼ IRG の生理的変動範囲内であった。即ちほぼ生理量のグルカゴンもインスリン分泌に対しブドー糖と相乗的に作用する事が認められた。

- 3) 実験的研究：家兔脾切片を用いる in vitro の実験において medium 中のブドー糖濃度が80mg%では control との間に IRI 放出量に差を認めないが、100mg%以上ではブドー糖濃度の増大と共に IRI 放出量も増大した。グルカゴンより有意の IRI 放出の増大をきたすにはブドー糖濃度60mg%では $2.5 \mu\text{g}/\text{ml}$ 以上のグルカゴンが必要であり、80mg%では $1 \mu\text{g}/\text{ml}$ のグルカゴンで充分であった。それ以上のブドー糖濃度においても $1 \mu\text{g}/\text{ml}$ のグルカゴン添加により明らかなインスリン分泌の増大を認めた。又150mg%と更に高濃度のブドー糖存在下では $0.1 \mu\text{g}/\text{ml}$ と低濃度のグルカゴン添加によっても IRI 放出量は増大した。これらの成績は in vitro においてブドー糖とグルカゴンがインスリン分泌に関し相乗的に作用する事を示すと共にグルカゴン存在下では同一量のインスリン分泌を惹起せしめる為にはブドー糖単独時に比しより低濃度のブドー糖で充分である事を示している。

〔総括〕

- 1) 大量のグルカゴンはそれのみでインスリン分泌を有する。

- 2) グルカゴンとブドー糖はインスリン分泌に対し相乗的に作用する。
- 3) 生理量のグルカゴンも高血糖状態においてはインスリン分泌を促進さす。

論文の審査結果の要旨

薬理量のグルカゴンがインスリン分泌刺激作用を有することは既に示されているが、その作用の精細は明らかにされていない。本研究ではインスリン分泌の調節に最も重要な因子であるブドー糖との関係において、グルカゴンのインスリン分泌効果をヒトで、さらに家兎膵切片を用いた *in vitro* 系で検討し、ブドウ糖とグルカゴンがインスリン分泌に対し相乗的に作用すること、さらには生理量のグルカゴンも高血糖状態においてはインスリン分泌を促進せしめることを明らかにした。この成績はグルカゴンまたはその類似物質たとえばエンテログルカゴンが生理的にもインスリン分泌に関与している可能性を示唆しており、未だ明らかにされていなかった生体内でのインスリン分泌機構の一面を解明した点で意義深い論文である。