

Title	消化管グルカゴンの分泌動態に関する研究
Author(s)	松山, 辰男
Citation	
Issue Date	
Text Version	none
URL	<a href="http://hdl.handle.net/11094/31695">http://hdl.handle.net/11094/31695</a>
DOI	
rights	
Note	

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

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

Osaka University

氏名・(本籍)	まっ 松	やま 山	たっ 辰	お 男
学位の種類	医	学	博	士
学位記番号	第	3739	号	
学位授与の日付	昭和51年11月1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	消化管グルカゴンの分泌動態に関する研究			
論文審査委員	(主査) 教授	西川 光夫		
	(副査) 教授	熊原 雄一	教授	田中 武彦

## 論文内容の要旨

### 〔目 的〕

糖尿病の病態の原因に膵グルカゴンが重要な役割を果していることが示唆されている。一方、消化管グルカゴンと糖尿病の関係はほとんど検討されていない。糖尿病における消化管グルカゴンの分泌動態を検討し、本物質の生理的、病態生理的役割を明らかにする目的で、主として豚摘犬を用いて以下の実験を行なった。

### 〔方法ならびに成績〕

イヌの膵を完全に摘出し、経時的に末梢血を採取、二種の抗グルカゴン血清 (AGS) を用いたラジオイムノアッセイによりグルカゴンを測定した。AGS18は膵グルカゴンに特異的に反応し、消化管に存在する *gastrointestinal glucagon-like immunoreactivity* (GIGLI) とはほとんど反応せず、主として膵グルカゴンと性状の一致する物質、*glucagon immunoreactivity* (GI) を測定することが出来るもので、AGS10はGIおよびGIGLIに等しく反応し、*total glucagon-like immunoreactivity* (total GLI) を測定する。両測定値の差よりGIGLIが計算上求められる。膵摘後末梢血中にGIGLIの異常な増加と、予想に反してGIの異常増加が認められ、術後9日目まで観察し得たものでは、それぞれ術前の10数倍の値を示した。イヌ、ヒト、ウサギ、ラット、ブタの消化管各部粘膜の抽出物についてしらべると、胃庭部に主としてGIが含まれ、回腸以下に主としてGIGLIが含有されていることがわかった。消化管にもGIが存在することが明らかになったので、この物質を *gastrointestinal glucagon immunoreactivity* (GIGI) と呼ぶ。

正常犬の腸管で両端を結紮した30cmのループを作って、その中に5%ブドウ糖液を注入し、局所静

脈内へのGIGLI分泌をしらべると、空腸よりはほとんど分泌されず、回腸より多量に分泌された。この際ブドウ糖の吸収は空腸の場合が明らかに大であり、GIGLI分泌にブドウ糖の吸収は必要ではないと考えられた。膵摘犬の回腸ループ内への5%ブドウ糖注入は、正常犬におけるより極端に大きいGIGLI分泌反応を惹起し、膵摘犬末梢血中に増加していたGIGLIは確かに消化管由来のものと考えられた。

膵摘後に異常に増加していたGIGI, GIGLIは、血糖を十分に低下させることの出来ない程度の少量のインスリンを投与することによってともに速やかに下降し、また、不十分な量であってもインスリンを連日投与することによってGIGI, GIGLIの異常な上昇はおこらず、インスリン欠乏が両物質の血中での増加の原因と考えられた。

膵摘犬においてGIGI, GIGLIともにソマトスタチン (SRIF) によって抑制されることがわかった。しかし末梢血中のGIGLIの低下はGIGIのそれにおくれておこり、血中における半減期の差によるものと考えられた。また、SRIFによるGIGIの充分な抑制にもかかわらず高血糖の是正はほとんど認められず、インスリンの完全な欠如下では血糖降下はグルカゴンの抑制によっても達成されないと考えられた。

膵グルカゴンは低血糖状態にて分泌されるが、膵摘犬においては低血糖にしてもGIGIの分泌がおこらず、高血糖にかかわらずGIGIが異常上昇を続けたことを考えあわせて、血糖値に対して反応する機作を欠いているように考えられる。一方、アルギニン負荷により膵摘犬血中GIGI濃度の上昇したことより、膵A細胞同様GIGI分泌細胞はアルギニンに反応するものと考えられた。これらの事実は、糖尿病において認められる血中グルカゴンの異常反応と極めて類似しており、糖尿病の病態の原因の重要な因子と考えられている膵グルカゴン過剰の本態はGIGIによるものである可能性を示唆している。

#### 〔総括〕

以上より、消化管には従来より明らかにされていたGIGLIのほかに膵グルカゴンと同物質と考えられるGIGIが存在すること、さらにGIGLI, GIGIともにインスリン欠乏状態によって異常に分泌されて来ることがわかった。このうちGIGIはアルギニン負荷によっては膵グルカゴンのように分泌されるが、低血糖によっては分泌されないことがわかり、糖尿病における血中グルカゴンの異常反応の本態はGIGIによるものであることが強く示唆された。

### 論文の審査結果の要旨

消化管グルカゴンの分泌動態およびその生体内存在意義は必ずしも明らかでない。本研究は主として除膵糖尿病犬を用いて本物質の分泌動態を解明するとともに糖尿病時にみられる血中グルカゴン動態異常への本物質の関与の可能性についても検討を加えた。膵摘後経時的に血中GLI (glucagon-like immunoreactivity; 非特異抗体にも反応する物質) およびGI (glucagon immunoreactivity;

所謂膵グルカゴン特異抗体にのみ反応する物質)濃度は増加するが少量のインスリン投与,あるいはソマトスタチン点滴静注で両者ともすみやかに正常化した。また重症糖尿病にみられるごとく,消化管グルカゴンはアルギニンには反応するがインスリン低血糖には無反応であった。これらの結果は消化管グルカゴンが糖代謝と密接な関係を有することを明らかにし,さらに糖尿病のグルカゴン分泌異常の本体解明にも有益な手掛りを提供したものとして高く評価され得る。