

Title	イヌ腓におけるアラニン, アルギニン, 乳酸によるグルカゴン分泌
Author(s)	吉田, 隆司
Citation	大阪大学, 1976, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/31776
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

氏名・(本籍)	吉 田 隆 司
学位の種類	医学博士
学位記番号	第 3699 号
学位授与の日付	昭和51年7月28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	イヌ膵におけるアラニン，アルギニン，乳酸によるグルカゴン分泌
論文審査委員	(主査) 教授 西川 光夫 (副査) 教授 田中 武彦 教授 中川 八郎

論 文 内 容 の 要 旨

〔目 的〕

蛋白食ならびに筋肉運動は、生理的条件下でグルカゴン分泌を促進する主要因である。前者では食餌中のアミノ酸、後者では乳酸、アラニンが血中に増量するが、乳酸、アラニンはそれぞれ Cori cycle, alanine cycle における糖新生の基質である。グルカゴンは肝の糖新生を促進する作用を有するから、これらの基質がグルカゴン分泌を亢進させ得るならば、きわめて合目的な調節系が作動していることになる。そこで、1) 蛋白食摂取または筋肉運動の際血中に増量する程度のアラニンがグルカゴン分泌能を有するか、2) 筋肉運動に伴う血中乳酸濃度の上昇がグルカゴン分泌を促進するか、また運動時、血中に増量するエピネフリンはこの乳酸の作用を修飾するか、3) アミノ酸の種類によりグリカゴン分泌能に差があるか、の諸問題をイヌ膵を用いて in vivo の実験系で検討し、蛋白食ならびに運動時のグルカゴン分泌の機作と生理的意義を明確にすることを試みた。

〔方 法〕

10~15kgの雑種犬を1夜絶食後、ネプタールにて麻酔、A細胞に富む膵尾部よりの血液を採取する目的で、脾静脈に血流に沿ってカテーテルを挿入し、先端を膵分枝流出口直前に置いた。脾静脈の門脈への開口部の直前で糸をかけ、採血時のみ牽引し門脈血の混入を防いだ。試験物質の負荷は前肢皮下静脈より行い、その他の時はブドウ糖100mg/dlを含む生理食塩水を1ml/minで注入した。検体は全血4mlを採血後直ちに凍結乾燥したトラジロール2000単位、EDTA2Na4mgを含む冷スピッツにとり、血漿を分離し凍結保存した。

血糖はオルトトリイジン法、アミノ窒素はCocking法、乳酸はLubran法、血漿アラニンは日立ア

ミノ酸分析計で測定した。免疫反応性インスリン (IRI) は2抗体法, 免疫反応性グルカゴン (IRG) はセルロースを結合型, 遊離型の分離に用いる1抗体法を行い, グルカゴン抗血清は非特異的なAGS 10, および膵グルカゴンに特異的なUnger 30Kを使用した。30Kを使用する時は著者らの開発した correction factor を導入して測定した。

〔成績〕

- 1) 各種アミノ酸30分間持続性注入実験: アラニン, アルギニン, セリン, ヒスチジン0.5g/kg 負荷では明らかなIRG分泌が認められたが, バリン0.5g/kg, ロイシン0.1g/kgではほとんどIRG分泌はみられない。
- 2) 1mmol/kg アラニン, アルギニン, セリン15分間持続注入実験: アミノNは前値の約2.2倍に上昇した。前2者では有意なIRG分泌を示すが, セリンではこの場合膵A細胞刺激能は示されなかった。
- 3) 0.25mol/kg各種アミノ酸30秒間注入実験: 同一犬にロイシン, セリン, アルギニン, アラニンを負荷すると, 後2者のみに有意なIRI, IRG分泌が認められた。
- 4) 0.1mmol/kg アルギニンとアラニンの相加作用: 両アミノ酸併用により, IRI, IRG分泌共に相加作用がみられた。
- 5) アラニン濃度とIRG分泌: 前値よりの血漿アラニン濃度の増分と, 前値よりのIRGの増分の間の有意な正の相関 ($r=0.60$) が存在した。
- 6) 乳酸1mmol/kg 20分間持続注入実験: 点滴終了10分後に有意なIRG分泌を認めた。
- 7) 乳酸30秒間注入実験: 乳酸4mmol/kg負荷後血中乳酸値は平均12.5mMとなり, 有意なIRG分泌をきたした。乳酸単独負荷では該濃度以下では有意の分泌はみられない。
- 8) エピネフリン存在下での乳酸負荷: 0.1 μ g/kg/min エピネフリン持続注入中では, 乳酸1mmol/kg 30秒間注入で, 有意なIRG分泌を示した。この際血中乳酸値の増分と, IRG値の増分の間に有意な正の相関を示した。
- 9) 0.1mmol/kg アラニンと0.5mmol/kg 乳酸による相乗作用: 両物質併用負荷により, IRI, IRG共共著明な分泌を認め, 単独負荷時の和よりも効果が大きくなる傾向を示した ($0.05 < P < 0.1$)。

〔総括〕

試験物質を末梢静脈に注入し, イヌ膵尾部よりの膵ホルモン分泌を測定する方法で以下の成績を得た。

- 1) 検討したアミノ酸では, バリン, ロイシンはIRG分泌能を欠き, セリン, ヒスチジンは分泌能を有する。最も強い分泌能をもつアミノ酸はアラニン, ならびにアルギニンであった。即ち糖新生の代謝経路に直接流入するアミノ酸程, グルカゴン分泌能が大であり, いわゆるケトン体産生のアミノ酸はグルカゴン分泌能を欠く。
- 2) アラニンは, 負荷前値の3倍程度の上昇でグルカゴン分泌能をもつ。
- 3) 乳酸は, 単独での負荷前値の5倍の増加で, 微量のエピネフリン存在下では, 前値の2倍程度の増加で有意のグルカゴン分泌能をもつ。

4) アラニンと乳酸が共存する場合、そのグルカゴン分泌能は、夫々を単独負荷した場合よりも大きい傾向が認められた。

2) の事実は蛋白食ならびに筋肉運動時の血中アラニンの増量程度と一致し、3) の結果は、筋肉運動時の血中乳酸の動態を再現したものとみなし得る。すなわち、これらの生理活動の結果血中に増加したアラニンおよび乳酸の糖新生前駆物質は、自身が膵グルカゴンの分泌を促進し、分泌されたグルカゴンは、肝に作用してこれらの前駆物質を基材とした肝の糖新生能を亢進させるものと考えられ、これが蛋白食ならびに筋肉運動時のグルカゴン分泌の生理的な意義であると考えられる。

論文の審査結果の要旨

乳酸およびアラニンは、それぞれ Cori サイクル、アラニンサイクルの一員であり、筋肉運動、蛋白食摂取時に血中に増量する。本研究は、イヌ膵尾部よりの膵ホルモン、とくに、グルカゴンがこれら糖新生の基質となる物質の生理的変動範囲の濃度で分泌されることを示した。1) 乳酸は単独では負荷前値の5倍の増加で、微量のエピネフリン存在下では前値の2倍の増加で明らかにグルカゴン分泌促進能をもつ。2) アラニンは負荷前値の3倍の増加でグルカゴンの分泌促進を示した。3) アラニン、乳酸が共存する場合のグルカゴン分泌能は両者を夫々単独負荷した場合よりも大きい傾向を認めた。

以上、本研究は、筋肉運動、蛋白食の際の血中メタボライト自体が、グルカゴン分泌能をもつことを示し、グルカゴンが肝での糖新生促進に極めて合目的な調節系を演じていることを明らかにした点で、価値ある業績と考える。