OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	インスリン分泌の動特性に関する研究ー膵ラ氏島灌流実験によるインスリン分泌動態の制御理論的解析ー
Author(s)	野村, 誠
Citation	大阪大学, 1981, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/32688
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

【19】

氏名・(本籍)	野村　誠
学位の種類	医学博士
学位記番号	第　5215　号
学位授与の日付	昭和56年3月25日
学位授与の要件	医学研究科　内科系専攻 学位規則第5条第1項該当
学位論文題目	インスリン分泌の動特性に関する研究 ——膵ラ氏島灌流実験によるインスリン分泌動態の制御理論的解析——
論文審査委員	(主査) 教授 阿部　裕 (副査) 教授 中馬　一郎　教授 垂井清一郎

論文内容の要旨

〔目　的〕

ブドウ糖濃度に対する膵β細胞のインスリン分泌動特性については，未だ不明の点が多い。そこで著者は，ラット単離膵ラ氏島灌流システムを用いた生理学的実験を行い，得られたブドウ糖刺激に対するインスリン分泌動態を，制御理論にもとづき解析し，インスリン分泌制御モデルを作成，その妥当性を検討すると共に，本分泌制御モデルを膵β細胞におけるブドウ糖認識機構およびインスリン分泌機序の解明の手段に資せんとした。

〔方　法〕

(1)　インスリン分泌制御モデルの作成：

Step状ブドウ糖刺激に対する膵β細胞よりのインスリン分泌動態が2相性を示す現象は，制御理論的にブドウ糖濃度刺激（いわゆる比例動作）およびブドウ糖濃度変化刺激（いわゆる微分動作）の両者に依存すると把握出来，この関係を伝達関数(1)にて表現した。

$$I(s)=\left(\frac{Kp}{1+T_1 s}+\frac{Tds}{1+T_2 s}\right)X(s) \quad \cdots\cdots(1)$$

但し，I(s)：インスリン分泌量，X(s)：ブドウ糖濃度を表わす。

実際に，simulation studyを行う際には，逆ラプラス変換を行い，得られた分泌制御モデル式(2)を用いた。

$$i(t)=\int_0^{\infty} Cp\,x(\tau)e^{\frac{t-\tau}{T_1}}d\tau+\int_0^{\infty} Cd\,x'(\tau)e^{\frac{t-\tau}{T_2}}d\tau \cdots\cdots\cdots\cdots\cdots\cdots(2)$$

ここに，Cp：比例動作係数，Cd：微分動作係数，$x(\tau)$：ブドウ糖濃度，$x'(\tau)$：ブドウ糖濃度変化率，T_1：比例動作に対する一次遅れ時定数，T_2：微分動作に対する一次遅れ時定数を表わす。

(2) インスリン分泌制御モデルの妥当性の検討：

上記分泌制御モデルの妥当性を検討するため，生理学的実験として，ブドウ糖刺激patternを任意に設定し得る，ラット単離膵ラ氏島灌流実験を行った。即ち，80mg/100mℓで前灌流後，種々のブドウ糖濃度でのstep状刺激および，種々のブドウ糖濃度変化率によるramp状刺激を与え，得られたインスリン分泌曲線とモデルに従ったsimulation curveを対比して検討した。

なお，膵ラ氏島はLacy等のcollagenase法にて，ＳＤ系雄性ラット（体重250～300gr）より単離した。また，灌流液は0.2%透析血清albuminを含むKrebs-Ringer bicarbonate bufferを使用，95%O_2 5%CO_2混合ガス通気平衡下において，1mℓ/minの一定流量にて灌流を行い，流出液を経時的に採取しブドウ糖濃度はglucose oxidase法を用いるAutoanalyzerにて，インスリンは2抗体法によるradioimmunoassayにて測定を行った。

〔結　果〕

生理学的実験と分泌制御モデルによるsimulation studyとの対比より，以下の結果を得た。

1）インスリン分泌動特性を，一次遅れ要素（いわゆる比例動作）と一次遅れ＋微分要素（いわゆる微分動作）にて規定した伝達関数にて表現しうることを確認した。

2）この際の一次遅れ時定数は，微分動作に関しては2分，他方比例動作に関しては12分であり，膵β細胞のブドウ糖認識—インスリン分泌機構に関して時定数の異なる二種の機構の存在を認めた。

3）比例動作係数とブドウ糖濃度の関係は，入力patternにかかわらず一定であったが，微分動作係数は折れ線特性を示し，ブドウ糖濃度変化率が負の場合には，0～—10mg/100mℓ/minの範囲では変化率の絶対値が大である程，微分動作係数は大であることを認め，この事実はインスリン分泌抑制機構が存在することを示唆しえた。

4）以上の，時定数，parameter入力依存性を組み込んだ分泌制御モデルは，ブドウ糖入力patternの如何にかかわらず，生理学的実験値をよくsimulateしえた。

〔総　括〕

1）膵β細胞のブドウ糖刺激によるインスリン分泌特性は，いわゆる比例・微分動作と考えられ，この事実をもとにブドウ糖入力patternに普遍的なインスリン分泌制御モデルを作成し得た。

2）本分泌制御モデルによるsimulation studyの結果，膵β細胞には時定数の異なる二種のブドウ糖認識—インスリン分泌機序が存在すること，およびインスリン分泌抑制機構の存在することを示唆しえた。

以上，本インスリン分泌制御モデルは，人工膵β細胞システムのインスリン注入制御部門への応用に有用であるばかりでなく，各種病態時のブドウ糖認識機構およびインスリン分泌機序解明の手段と

しても極めて有用と考えられた。

論文の審査結果の要旨

本論文は，ブドウ糖刺激に対するインスリン分泌動特性が，ブドウ糖濃度および濃度変化率への一次遅れ比例・微分動作として表現しうることを制御理論を用いて解析し，分泌制御モデルを作成した。生理学的実験との対比により，本モデルがブドウ糖入力パターンに普遍的であり，かつ，1）ブドウ糖認識—インスリン分泌機構に時定数の異なる二種が存在すること，2）インスリン分泌抑制特性が存在することを示唆しえた。

本研究によって得られたインスリン分泌モデルは，非常に優れたものであり，また生理的機構追求の手段として，極めて有用であり，学位論文として価値あるものと考える。