



Title	インスリン依存性糖尿病におけるHuman Pancreatic Polypeptide分泌反応の低下
Author(s)	花房, 俊昭
Citation	大阪大学, 1981, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/33134">https://hdl.handle.net/11094/33134</a>
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。

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

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

The University of Osaka

氏 名・(本籍)	はな 房 俊 昭
学 位 の 種 類	医 学 博 士
学 位 記 番 号	第 5 3 8 5 号
学位授与の日付	昭 和 56 年 7 月 2 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	インスリン依存性糖尿病における Human Pancreatic Polypeptide 分泌反応の低下
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 垂井清一郎 (副査) 教 授 松本 圭史 教 授 宮井 潔

## 論 文 内 容 の 要 旨

### 〔目 的〕

高血糖に対するインスリン反応のみが障害されているインスリン非依存性糖尿病患者に対し、インスリン依存性糖尿病患者では、高血糖に対するインスリン反応だけでなく、低血糖に対するグルカゴン反応も低下していることが知られている。従来、急激に発症したインスリン依存性糖尿病患者の膵ランゲルハンス島（以下膵島と略す）において、リンパ球の浸潤を伴う膵島炎（insulitis）の存在することが報告されており、インスリン依存性糖尿病患者におけるインスリン、グルカゴン両ホルモンの分泌低下は、膵島炎の結果膵 A、B 両細胞の破壊が生じたためと考えられる。もしこの考えが妥当なものならば、膵 A、B 細胞以外の膵島構成細胞の反応も低下しているはずである。このような観点より、膵島に存在する他の内分泌細胞のうち、Human Pancreatic Polypeptide (HPP) 分泌細胞である PP 細胞の機能を、正常者、インスリン非依存性糖尿病患者、インスリン依存性糖尿病患者の 3 群において比較検討した。

### 〔方 法〕

正常対照者 8 名、インスリン非依存性糖尿病患者 12 名、インスリン依存性糖尿病患者 10 名を対象に、ブドウ糖負荷 (0.5g /kg 体重, i. v.) の後 30 分にインスリン負荷 (0.2~0.4 U/kg 体重, i. v.) を行ない、高血糖および低血糖に対する血漿 HPP 反応を検討した。血漿 HPP は、<sup>125</sup>I-BPP (Bovine Pancreatic Polypeptide)、抗 HPP 血清、HPP 標準品を用い、二抗体法によるラジオイムノアッセイを確立して測定した。この系におけるアッセイ内変動係数は 10.0%、アッセイ間変動係数は 13.7% であった。空腹時 HPP 値の年齢による差を除外するため、各群間における HPP 反応の比較は、空腹時 HPP

値よりの変化量によって検討した。

#### 〔成績〕

正常者のHPP値は、高血糖により、負荷前の $54 \pm 17$  (mean  $\pm$  SEM) pg/ml から10分後に $34 \pm 5$  pg/mlと低下した。インスリン静注後は、低血糖(最低血糖値 $25 \pm 2$  mg/dl)に反応して、60分時の $57 \pm 27$  pg/mlより75分時の $1320 \pm 200$  pg/mlと急速な上昇がみられ、その後徐々に低下した。

インスリン非依存性糖尿病患者とインスリン依存性糖尿病患者の血糖曲線はほぼ一致し、正常者の血糖曲線と比較して、最高血糖値、インスリン静注後の血糖降下速度、最低血糖値、低血糖症状のいずれにも差が認められず、高血糖、低血糖刺激の強さには各群で差がないと考えられたにもかかわらず、低血糖に対するインスリン依存性糖尿病患者のHPP反応は、インスリン非依存性糖尿病患者に比べ、105分、120分の各採血時点で有意に低値であった( $P < 0.05$ )。低血糖に対するHPP反応を比較する指標としてHPP-Area(血糖が最初に $40$  mg/dl以下となった採血時点より30分間のHPP反応曲線下の面積)を定義し検討した。インスリン非依存性糖尿病患者のHPP-Area( $21630 \pm 4720$  pg  $\cdot$  min/ml)は、正常者のHPP-Area( $28490 \pm 4630$  pg  $\cdot$  min/ml)と差がなかったのに対し、インスリン依存性糖尿病患者のHPP-Area( $7860 \pm 3030$  pg  $\cdot$  min/ml)は、正常者、インスリン非依存性糖尿病患者のいずれよりも有意に低値であった( $P < 0.005$ ,  $P < 0.025$ )。

今回の検討では、インスリン依存性糖尿病患者の低血糖に対するHPP反応が、正常者、インスリン非依存性糖尿病患者のいずれよりも有意に低下していることが認められた。インスリン依存性糖尿病患者において、現在までに知られている膵A、B両細胞の機能低下に加えてPP細胞のこのような機能低下が認められた事実は、この疾患では膵島体積が有意に減少しているという組織学的観察とも一致する。最近、ウイルス感染あるいは自己免疫的機作により惹き起こされた膵島炎が、インスリン依存性糖尿病の成因となる可能性が示唆されつつある。ウイルス感染によると思われる膵島炎においては、A、B、PP細胞を含むすべての膵島細胞の破壊が組織学的に認められ、膵島に対する自己抗体である膵島抗体が、膵島構成細胞のすべて(A、B、D、PP細胞)に一様に反応性を持つという事実は、今回の成績を支持するものである。

#### 〔総括〕

インスリン依存性糖尿病患者では低血糖に対するHPP反応が著明に低下しており、膵A、B細胞機能低下のみならずPP細胞機能低下も認められることを報告した。この成績は膵島の広汎な破壊が存在することを意味し、インスリン依存性糖尿病の進展に膵島炎が関与している可能性を示唆するものとする。

### 論文の審査結果の要旨

本論文は、インスリン依存性糖尿病においては、膵島構成細胞のうち、B細胞だけでなくパングレアティック・ポリペプチド分泌細胞(PP細胞)の機能も低下していることを初めて見出し、この疾

患では、インスリン非依存性糖尿病と異なり、膵島の広範な破壊が存在することを示した。

本研究は、インスリン依存性糖尿病の発症、進展に膵島炎の関与する可能性を、膵内分泌機能（特にパankレアティックポリペプチド分泌能）の検討により明らかにした研究で、学位に値するものとする。