



Title	2-deoxy-D-glucoseの脳内投与による高血糖発現機序について
Author(s)	辻本, 久敏
Citation	大阪大学, 1985, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/34672
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、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

氏名・(本籍)	辻	本	久	敏
学位の種類	医	学	博	士
学位記番号	第	6818	号	
学位授与の日付	昭和	60年	3月	25日
学位授与の要件	医学研究科	生理系専攻		
	学位規則第5条第1項該当			
学位論文題目	2-deoxy-D-glucoseの脳内投与による高血糖発現機序について			
論文審査委員	(主査) 教授	中川	八郎	
	(副査) 教授	和田	博	教授 吉田 博

論文内容の要旨

(目的)

2-Deoxy-D-glucose (2DG) をラット側脳室内に注入すると、明暗に依存して高血糖が生じる。そこで糖代謝系律速酵素の活性を指標として、2DGの高血糖効果の原因を明らかにすることを目的として本研究を行なった。

(方法)

実験には、体重約300gのウィスター系雄性ラットを使用した。動物は12時間点灯、12時間消灯する照明下に24°Cの恒温動物室で飼育した。また摂食条件を一定にするため消灯および点灯の3時間後に絶食をおこない、その2時間後に以下にのべる処置をおこなった。

実験Ⅰ：2DGは4M溶液を30μl側脳室内に注入した。採血は右心房留置カテーテルより経時的に無麻酔、無拘束下でおこない、血糖及び血中インスリン値の測定をおこなった。血糖およびインスリンの測定は、glucose-oxidase法および、radioimmunoassay(RIA)法にて行なった。尚、2DGの溶媒として使用した生食30μlを側脳室に投与したラットを対照動物として使用した。統計処理は、t-検定及び分散分析法にて行なった。

以下の実験は実験Ⅰと同じ環境飼育条件下でおこなった。

実験Ⅱ：2DG投与群と生食投与群の肝を経時的(0, 2, 5, 15, 30分)に液体チッソクランプ法にて凍結採取し、融解直後グリコーゲン代謝酵素〔glycogen phosphorylase a (GPa), glycogen synthase I (GSI)〕糖新生系律速酵素〔glucose 6-phosphatase (G6Pase), fructose 1, 6-bisphosphatase (FBPase), phosphoenolpyruvate carboxykinase (PEPCK) および、解糖系律速酵素〔glucokinase

(GK), pyruvate kinase (PK), phosphofructokinase (PFK)] の活性測定をおこなった。但し本実験は 2 DG の高血糖作用のより顕著な明期におこなった。

実験Ⅲ：実験Ⅱにおいて対照群に比し、活性変化に有意差の認められた酵素に関して実験Ⅱと同様に暗期における活性変化を経時的に追跡した。

実験Ⅳ：2 DG 投与25分前に、各種自律神経遮断剤 phenoxybenzamine, propranolol, および methyl atropineを腹腔内に投与し、2 DG 投与 2 分後に、肝を凍結採取し、実験ⅡおよびⅢで対照群に比して活性変化に有意差の認められた G 6 Pase および PK を選び両酵素活性の変化に及ぼす効果を観察した。

(成 績)

実験Ⅰ：① 2 DG 投与群では、380 mg/dl を最高値とする高血糖が認められた。この値は対照の生食投与群に比して有意に高かった。②血中インスリン値はいずれの群でも変化は認められなかった。

実験Ⅱ：① GSI 活性は、2 DG および生食投与 2 分後に、共に減少したが、両者の間に統計的有意差は認められなかった。GPa 活性は、増加するが、その変化も対照群と比較すると有意差がなかった。

② G 6 Pase 活性は増加し 5 分後にピーク値に達した。一方、PK, GK 活性は減少し、それぞれの最小値は 2 分および 5 分であった。これらの値は基礎値および、対照群値と比較して、統計的有意差を示した。他の酵素活性については 5 分から 15 分に変化を認めたが、対照群との間に、統計的に有意差は認められなかった。

実験Ⅲ：① G 6 Pase 活性は明期同様増加したが、極大値に達する時間は遅く、漸く 15 分に認められた。② PK の活性低下の極小に達する時間も明期に比し遅かった。③それぞれの極大、極小値は基礎値および対照群値に比し有意の差が認められた。

実験Ⅳ：副交感神経系ムスカリーン受容体の遮断剤である methyl atropine は 2 DG による G 6 Pase 活性の増加、PK 活性の減少を抑制したが、交感神経系 α , β -遮断剤はいずれに対しても効果を示さなかった。

(総 括)

1) 2 DG を側脳室に投与すると高血糖を誘導するが、代謝律速酵素活性の変化に関する限り、極めて初期におこる糖新生系の律速酵素である G 6 Pase の活性が増加すること、解糖系の律速酵素である PK の活性が減少することは血糖の変化とよく一致する。グリコーゲン代謝酵素活性が予想した程大きな変化が認められなかったのは、測定限界の 2 分以内に変動した可能性があり、これらの酵素活性の変動の追跡は今後に残された問題である。

2) 明期における G 6 Pase の増加の極大が明期（5 分）の方が暗期（15 分）より早く、PK の減少も明期（2 分）の方が暗期（5 分）より早い。これは 2 DG 投与による高血糖効果が暗期より明期の方が著明である事実とよく符号する。

3) 2 DG の側脳室投与による変化は副交感神経系のムスカリーン受容体の関与する可能性がある。

論文の審査結果の要旨

本研究は、解糖阻害剤である 2-deoxy-D-glucose 脳内投与による明暗依存性の高血糖の発現機構をラット肝の糖代謝律速酵素活性を指標として解析し、糖新生系酵素である Glucose 6-phosphatase 活性の増加と解糖系酵素 Pyruvate kinase 活性の減少が大きな役割を果すこと、高血糖発現の初期には、副交感神経系ムスカリン受容体を介する Glucagon の分泌が関与することを明らかにした。以上の研究は、血糖調節の中核性機構の解明に大きく貢献するものであり、学位論文として十分価値あるものと認められる。