



Title	グルカゴン分泌特性および作用特性の解明 : 人工膵島によるグルカゴン門脈内注入時の血糖応答動態の制御論的アプローチ
Author(s)	八木, 稔人
Citation	大阪大学, 1985, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/34766">https://hdl.handle.net/11094/34766</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">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</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)	八 木 稔 人
学位の種類	医 学 博 士
学位記番号	第 6 7 1 1 号
学位授与の日付	昭 和 6 0 年 2 月 2 6 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	グルカゴン分泌特性および作用特性の解明 — 人工膵島によるグルカゴン門脈内注入時の 血糖応答動態の制御論的アプローチ —
論文審査委員	(主査) 教 授 鎌 田 武 信 (副査) 教 授 垂 井 清 一 郎 教 授 坂 本 幸 哉

論 文 内 容 の 要 旨

(目 的)

膵α細胞のグルカゴン分泌特性を血糖値との対応から詳細に解析した報告は未だない。これは、従来の生理あるいは生化学的手法では、in vitro, in vivoいずれの実験系においても共存する膵β細胞ないしは外来性に投与されたインスリンの影響が大であり、また現時点では、膵α細胞のみを単離して生理的な実験を行なうことが不可能であるためと考えられる。

そこで、本研究ではこの血糖値に対するグルカゴン分泌特性、さらにグルカゴンの肝に対する作用特性を、インスリン、グルカゴン、ブドウ糖注入アルゴリズムを組み込んだ人工膵島システムをresearch-toolとして応用、制御論的に解析し、検討を加えんとした。

(方 法)

大阪大学第一内科で開発した人工膵島には以下の式で示すインスリン、グルカゴン、ブドウ糖注入アルゴリズムが組み込まれている。

1) インスリン注入アルゴリズム :

$$I.I.R.(t) = Kp \cdot BG(t) + Kd \cdot \Delta BG(t) + Kc \dots \dots \dots (1)$$

ここで I.I.R.(t) [ $\mu U \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$ ] はインスリン注入率、BG(t) [ $mg \cdot 100 ml^{-1}$ ]、 $\Delta BG(t)$  [ $mg \cdot 100 ml^{-1} \cdot min^{-1}$ ] はそれぞれ時間 t における血糖値および血糖値の変化率、Kp, Kd, Kc はそれぞれ比例動作係数、微分動作係数、基礎インスリン分泌恒数である。

2) グルカゴンおよびブドウ糖注入アルゴリズム :

$$Gn.I.R.(t) = Gp \cdot [BGp - BG(t - \tau)] + Gd \cdot [-\Delta BG(t - \tau)] + Gc \dots \dots \dots (2)$$

$$G.I.R. (t) = C_p \cdot [BG_p - BG(t-\tau)] + C_d \cdot [-dBG(t-\tau)] \dots\dots\dots(3)$$

ここで, Gn.I.R. (t) [ng・kg<sup>-1</sup>・min<sup>-1</sup>], G.I.R. (t) [mg・kg<sup>-1</sup>・min<sup>-1</sup>] はグルカゴンおよびブドウ糖注入率, BGp [mg・100 ml<sup>-1</sup>] は目標血糖値で本実験では 80 mg・100 ml<sup>-1</sup>とした。

Gp [ng・100 ml・kg<sup>-1</sup>・min<sup>-1</sup>・mg<sup>-1</sup>], Gd [ng・100 ml・kg<sup>-1</sup>・mg<sup>-1</sup>] はグルカゴン注入の比例動作係数, 微分動作係数, Gc [ng・kg<sup>-1</sup>・min<sup>-1</sup>] は基礎グルカゴン分泌恒数であり, 膝全摘糖尿病犬において正常犬と同様の空腹時血漿グルカゴン値を得るべく 0.6 ng・kg<sup>-1</sup>・min<sup>-1</sup>とした。τ [min] はグルカゴンおよびブドウ糖注入の時間遅れとした。

### 3) インスリン低血糖モデル実験:

雑種犬に膝全摘術を行ない, 同時に肝内門脈分岐部にカテーテルを挿入固定し, 膝全摘糖尿病犬は術後インスリン注射により良好な血糖コントロール状態を保った。実験18時間前にインスリン注射と摂食を中止した膝摘糖尿病犬の血糖値を人工膵島により正常域に維持した後, 0.1U/kg の Actrapid Insulin® (Novo) を末梢静脈内にパルス状負荷を行ない, 低血糖を発症させ, その後の血糖制御を人工膵島作動下で, インスリン, グルカゴンは門脈内に, ブドウ糖は末梢静脈内に注入して行なった。この際, グルカゴン注入アルゴリズムの規定パラメータは group 1: (Gp/Gd/Gc/τ = 0.2/0/0.6/10), group 2 (Gp/Gd/Gc/τ = 0.4/0/0.6/10), group 3 (Gp/Gd/Gc/τ = 0.2/0.4/0.6/10), group5 (Gp/Gd/Gc/τ = 0/0/0/0)とし, ブドウ糖注入時(group 4)には低血糖よりの生理的な血糖回復曲線を再現しうるパラメータ (Cp/Cd/τ = 0.2/0/20)を用いた。全てのgroupの実験は無作為に選んだ各群5頭を用いて行なった。

#### (成 績)

- 1) 膝全摘糖尿病犬において, インスリン低血糖時, 門脈内にグルカゴンを血糖値に対する比例, かつ微分動作で注入 (Gp/Gd/Gc/τ = 0.2/0.4/0.6/10) することにより, 正常犬と同様の血糖回復曲線, 血漿グルカゴン動態を再現することができた。
- 2) ブドウ糖注入にて低血糖回復曲線を再現する場合, 血糖値の比例動作 (Cp/Cd/τ = 0.2/0/20) のみの注入で十分であり, その際のブドウ糖注入の時間遅れは20分であった。この際のブドウ糖注入量 (237 mg・kg<sup>-1</sup>・2hr<sup>-1</sup>)とgroup 3でのグルカゴン門脈内注入量 (343ng・kg<sup>-1</sup>・2hr<sup>-1</sup>)との関係から, グルカゴン 1 ng・kg<sup>-1</sup>・min<sup>-1</sup>の注入は, 肝より 0.7 mg・kg<sup>-1</sup>・min<sup>-1</sup>のブドウ糖放出をもたらすことを認めた。

#### (総 括)

人工膵島システムを research tool として応用, インスリン, グルカゴンを共に門脈内に注入, 生理的条件下での検討において, “膵α細胞のグルカゴン分泌特性は血糖値に対する比例かつ微分動作に規制されている”ことを認め, 一方, その際の肝に対するグルカゴン作用特性は “時間遅れを伴った一次遅れの比例動作”であることを認めた。

以上, 生体機能をモデル化した人工膵島の応用は, 複雑な生体機能解明へ有力な武器を提供するものと考えられた。

## 論文の審査結果の要旨

膵 $\alpha$ 細胞のグルカゴン分泌特性は、共存する膵 $\beta$ 細胞のインスリン分泌により影響を受け、解明が困難である。本論文では膵内分泌機能（ $\alpha$ 、 $\beta$ 細胞機能）をシミュレートし作成した人工膵島をResearch Tool として応用、膵 $\alpha$ 細胞のグルカゴン分泌特性の解明を試みた。

すなわち、人工膵島に組み込まれたブドウ糖、あるいはグルカゴン注入プログラムのパラメータを種々変更、低血糖時の血糖回復曲線あるいはグルカゴン分泌動態を再現することにより、膵 $\alpha$ 細胞のグルカゴン分泌特性は、血糖値の比例・微分動作であること、また、その際の肝に対するグルカゴン作用特性は時間遅れを伴った一次遅れの比例動作であることを認めた。