

Title	Prostaglandin D2による膵内分泌調節に関する研究
Author(s)	堀江, 浩章
Citation	大阪大学, 1984, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/34775">https://hdl.handle.net/11094/34775</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。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

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

Osaka University

## 【14】

氏名・(本籍)	ほり 堀	え 江	ひろ 浩	あき 章
学位の種類	医	学	博	士
学位記番号	第	6526	号	
学位授与の日付	昭和59年5月7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	Prostaglandin D <sub>2</sub> による膵内分泌調節に関する研究			
論文審査委員	(主査) 教授 垂井清一郎			
	(副査) 教授 多田道彦 教授 宮井 潔			

## 論文内容の要旨

## (目的)

Prostaglandin (PG) の膵内分泌に対する作用については、ラット膵灌流による検討で、PGE<sub>1</sub>、PGE<sub>2</sub>、PGF<sub>2</sub>α のいずれにおいてもグルカゴン及びインスリンの分泌を刺激することが報告されている。一方 PGD<sub>2</sub> は、他の PG に比べて生理活性が弱く、単に非酵素的分解産物にすぎないと考えられていた。しかし、最近、他の PG とは対照的に脳や消化管に PGD<sub>2</sub> の多く含まれていることが明らかにされ、神経、内分泌機能に関与する可能性が注目されている。

本研究では、特に PGD<sub>2</sub> の膵内分泌に及ぼす効果に重点をおいて、膵内分泌における PG の役割を、ラット灌流膵を用いて検討した。

## (方法ならびに成績)

(方法) 体重約 200g の SD 系雄ラットを一夜絶食後にペントバルビタール麻酔下に Grodsky の方法に準じて膵灌流標本を作成した。灌流液は 4.5% デキストラン、0.1% ウシアルブミンを含む Krebs-Ringer-Bicarbonate 緩衝液を使用し、流速は 2 ml/min とした。ブドウ糖濃度は、2.8 mM、5.6 mM、11.2 mM を用い、前灌流 20 分後、PGD<sub>2</sub> を 14 μM の濃度で含む灌流液に流速を変えずに切りかえ、10 分後に再びもとの灌流液に戻した。用量反応性はブドウ糖濃度 2.8 mM における PGD<sub>2</sub> 0.14、1.4、14 μM によるグルカゴン分泌刺激作用について検討した。また、19 mM アルギニンによるインスリンおよびグルカゴン分泌刺激作用に対し、2.8 mM および 11.2 mM ブドウ糖の存在条件下で、14 μM PGD<sub>2</sub> の有無の効果は 15 分間観察した。すべての灌流はそれぞれ 45 分以内に終了した。灌流液は門脈より 1 分ごとに分画採取し、EDTA 1 mg/ml、アプロチニン 500 KIU/ml の存在下に -20°C で保存した。インスリンはラ

ットインスリンを標準物質として固相法によるラジオイムノアッセイにて、グルカゴンはグルカゴンのC端に特異的な抗体であるAGS18を用い、ポリエチレングリコール分離法によるラジオイムノアッセイにより測定した。

(成績) PGD<sub>2</sub>14 μMで10分間灌流すると、グルカゴン分泌は、低血糖域の2.8 mM ブドウ糖存在下では590 ± 60 pg/mlから1800 ± 260 pg/ml (2分後)に、5.6 mMブドウ糖存在下では319 ± 97 pg/mlから618 ± 125 pg/ml (2分後)に上昇したが、高血糖域11.2 mM ブドウ糖存在下では、有意の変動を示さなかった。インスリン分泌は、2.8 mMおよび5.6 mMブドウ糖存在下では、有意の変動を示さなかったが、11.2 mMの存在下では、71.5 ± 11.5 μU/mlから112.8 ± 23.7 μU/ml (3分後)に上昇した。

2.8 mMのブドウ糖存在下でPGD<sub>2</sub>の用量反応をみると、0.14, 1.4, 14 μMのPGD<sub>2</sub>グルカゴン分泌刺激作用において用量反応性がみられた。

アルギニンのインスリン、グルカゴン分泌刺激作用に対するPGD<sub>2</sub>の影響については、2.8 mM ブドウ糖存在下で、14 μMのPGD<sub>2</sub>の有無は特に影響を与えなかったが、11.2 mMブドウ糖の存在下で、14 μMのPGD<sub>2</sub>によって、アルギニンのグルカゴン分泌刺激効果は有意に増強され、インスリンの分泌刺激効果はむしろ減弱する傾向がみられた。

#### (総括)

ラット臍灌流実験により

1. 14 μMのPGD<sub>2</sub>によって、2.8 mM ブドウ糖存在下でグルカゴン分泌のみが強く刺激され、11.2 mMブドウ糖存在下では、グルカゴン分泌刺激作用は極めて少なく、インスリン分泌のみが刺激された。
2. 2.8 mMブドウ糖存在下で、PGD<sub>2</sub>によるグルカゴン分泌刺激効果には用量反応性がみられた。
3. 14 μM PGD<sub>2</sub>が存在しても、2.8 mM ブドウ糖存在下においては、アルギニンのインスリン、グルカゴン分泌刺激作用には影響はないが、11.2 mM ブドウ糖存在下では、アルギニンによるグルカゴン分泌刺激作用のみ有意に増強した。

以上から、PGD<sub>2</sub>によるグルカゴン、インスリン分泌には強いブドウ糖濃度依存性がみられ、PGD<sub>2</sub>の分布と考えあわせて、主として、神経を介する臍内分泌調節に関与していることが推測された。一方高濃度ブドウ糖存在下でのみアルギニンによるグルカゴン分泌を増強したことより、糖尿病の病態へのPGD<sub>2</sub>の関与も考えられる。

### 論文の審査結果の要旨

本論文は、プロスタグランジン (PG) D<sub>2</sub>の臍内分泌に対する効果を臍灌流を使って検討したものである。その結果、PGE<sub>2</sub>とは対照的に、PGD<sub>2</sub>はブドウ糖濃度依存性に臍内分泌を調節することが、明らかとなった。すなわち、PGD<sub>2</sub>は低濃度ブドウ糖存在下では、グルカゴン分泌のみを強く刺激し、高

濃度ブドウ糖存在下ではインスリン分泌のみを刺激した。また，高濃度ブドウ糖存在下では，PGD<sub>2</sub> はアルギニンによるグルカゴン分泌を促進した。PGD<sub>2</sub>は新しいNeuromodulatorと考えられており，他のPGとは異なった様式で膵内分泌を調節していることを示した点，学位に値する業績と判断される。