



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	https://hdl.handle.net/11094/34775
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)	堀	え	江	ひろ	浩	あき	章
学 位 の 種 類	医	学	博	士			
学 位 記 番 号	第	6	5	2	6	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 ₂ による脾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) の脾内分泌に対する作用については、ラット脾灌流による検討で, PGE₁, PGE₂, PGF₂α 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 PGD₂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 PGD₂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 PGD₂の脾内分泌に及ぼす効果に重点をおいて、脾内分泌における PG の役割を、ラット灌流脾を用いて検討した。

(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 の方法に準じて脾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、PGD₂を 14 μM の濃度で含む灌流液に流速を変えることなく切りかえ、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 PGD₂ 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 PGD₂ の有無の効果を 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) PGD₂14 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 $590 \pm 60 \text{ pg/ml}$ から $1800 \pm 260 \text{ pg/ml}$ （2分後）に、5.6 mM ブドウ糖存在下では $319 \pm 97 \text{ pg/ml}$ から $618 \pm 125 \text{ pg/ml}$ （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、 $71.5 \pm 11.5 \text{ μU/ml}$ から $112.8 \pm 23.7 \text{ μU/ml}$ （3分後）に上昇した。

2.8 mM のブドウ糖存在下でPGD₂の用量反応をみると、0.14, 1.4, 14 μM のPGD₂ 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PGD₂の影響については、2.8 mM ブドウ糖存在下で、14 μM のPGD₂の有無は特に影響を与えたかったが、11.2 mM ブドウ糖の存在下で、14 μM のPGD₂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PGD₂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、PGD₂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 PGD₂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、PGD₂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、PGD₂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PGD₂の関与も考えられる。

論文の審査結果の要旨

本論文は、プロスタグランディン (PG) D₂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、PGE₂とは対照的に、PGD₂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、PGD₂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、PGD₂はアルギニンによるグルカゴン分泌を促進した。PGD₂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臍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。