The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	膵におけるピルビン酸，乳酸輸送系の存在とこれに対するアセタゾラミド及びセクレチンの影響について
Author(s)	黒島，俊夫
Citation	大阪大学，1986，博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/35425
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、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

【9】

氏名・(本籍)	黒島俊夫（くろしま　としお）
学位の種類	医学博士
学位記番号	第 7335 号
学位授与の日付	昭和61年5月12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	**膵におけるピルビン酸，乳酸輸送系の存在とこれに対するアセタゾラミド及びセクレチンの影響について**
論文審査委員	(主査) 教授 垂井清一郎 (副査) 教授 森　武貞　教授 鎌田 武信

論文内容の要旨

［目　的］

膵は酵素分泌のみならず，大量のアルカリ分泌を行う臓器としても特異である。膵塩基分泌はセクレチンなどに反応して，見かけ上重炭酸塩が膵管上皮細胞を介し血中から膵管内に能動輸送されることによって生ずる。その詳細な分泌機構はなお不明であるが，基本的にはHCO_3^-イオン自体が血液側から管腔側へ能動輸送されるか，H^+イオンの逆方向への能動輸送により生ずる電気化学的ポテンシャルを利用して二次的にHCO_3^-イオンがCO_2を経て膵液中に移行するかのいずれかの機序が考えられている。一方，エネルギー代謝上の重要物質であるピルビン酸（以下P）と乳酸（以下L）は，ミトコンドリア膜や赤血球のような或る種の細胞の原形質膜において，共通の膜内担体を介して水素イオンと共輸送され，膜内外のpH差により膜透過性が大きく変化することが知られている。そこで我々は膵塩基分泌細胞膜内外に大きなpH gradientの惹起されることを予想し，膵におけるP，L輸送系の検討を行うことで膵塩基分泌機構の一端を解明できると考え以下の実験を行った。

［方　法］

雑種成犬を一夜絶食後ペントバルビタール麻酔下に開腹。主膵管へチューブを挿入し氷冷下に経時的膵液採取を行うとともに，胆汁の影響を排除するため総胆管へもチューブを挿入した後開腹した。

左股静脈よりsecretin 3U／kg・h持続注入下に，各種刺激剤（sodium DL－lactate 2.25mmol／kg，secretin 3U／kg，acetazolamide 4.5mg／kg及びsaline control）を各々15分間で左前腕静脈から投与し，刺激前60分間，刺激後90分間の右股静脈血及び膵液を15分毎に経時的採取した。

また別の一群はsecretin 1，3，9，1U／kg・hを各々1，1，1，1.5時間で注入し15分毎に膵液

のみを採取した。

さらに別の一群は，secretin 3 U／kg・h持続静注下にacetazolamide 0.5, 1.5, 4.5mg／kgを各々15分間で間歇的に投与し膵液を経時的採取した。

膵液は液量測定後一定量を血液と共に直ちにPCAにて除蛋白し，残液を用い重炭酸塩濃度をNatelson法で測定した。除蛋白後の膵液と血液はそれぞれ酵素法を用いてPおよびL(+)−lactate, D(−)−lactate濃度を測定した。なおD(−)−lactateは非生理的物質で通常は犬体液中に存在せず，特に断らない限りL(+)−lactateを単にLと示す。

［結果および考察］

saline control群では，注入前の血中P，L濃度はそれぞれ0.095±0.017, 1.231±0.233mM，膵液中P，L濃度はそれぞれ0.027±0.011, 0.024±0.008mMであり膵液中ではL／P濃度比がほぼ1であった。またsaline注入による影響は認めなかった。sodium DL−lactate注入群では，注入後血中L(+)−lactate, P濃度は前値の夫々約4.5倍，3倍に，また注入前存在しなかったD(−)−lactateもL(+)−lactateとほぼ同濃度に一過性に増加した。膵液中のD(−)−，L(+)−lactate, P濃度は血中での変化をそのまま反映していずれも一過性増加を認めた。大量secretin刺激群，acetazolamide（炭酸脱水酵素阻害剤）投与群では，いずれも血中P，L濃度は変化しなかったが膵液中P，L濃度は著増した。特にacetazolamideによる効果は大であった。secretinに対する用量反応性の検討では，膵重炭酸塩濃度が3 U／kg・h刺激で最高濃度に達したのに対し，膵液中P，L濃度はsecretin 9 U／kg・hではじめて著明な増加を認めた。acetazolamideへの用量反応性では，膵重炭酸塩濃度が用量反応性に減少したのに対し，膵液中P，L濃度は用量反応性に増加した。

secretinは膵塩基分泌細胞膜内外のpH gradientを増大させP，Lの血中から膵液中への輸送を促進したと推定される。さらに炭酸脱水酵素阻害剤がP，L分泌を著明に増加させたことは，膵塩基分泌細胞における$CO_2-HCO_3^-$系のtransmembrane pH gradientへの吸収，緩和作用を同薬剤が阻害したことによると解される。これは膵塩基分泌機構における水素イオン能動輸送を支持する一つの証拠と考えられる。

［総　括］

① P，L(+)−lactateのみならず元来イヌには存在しないD(−)−lactateを血中投与するといずれも速やかに膵液中に移行した。

② Pは生理的pHで殆ど解離型であるにもかかわらず，Lよりはるかに膵液中に移行しやすく，膵液中L／P濃度比はほぼ1であった。

③ 大量secretin刺激で膵液中への急速なP，L分泌を生じた。

④ secretin刺激下にacetazolamideを投与すると，膵液中P，L濃度の著明な増加を認めた。

以上から，膵塩基分泌細胞膜にはP，Lの輸送担体（Pに対しより親和性が高い）が存在し，膵液から血液への水素イオン能動輸送により生じた分泌細胞膜のtrasmembrane pH gradientの増大を介してP，Lは血中から膵液中へ分泌促進されることが示唆された。

論文の審査結果の要旨

本研究は，膵外分泌組織においてピルビン酸，乳酸の細胞膜透過が共通膜内担体を介する水素イオンとの共輸送によって行われることを明らかにし，さらにセクレチン及びアセタゾラミド（炭酸脱水酵素阻害剤）に対するピルビン酸，乳酸と重炭酸の分泌反応性の相異から，水素イオン能動輸送を骨子とする独自の膵塩基分泌モデルを提唱したものである。この成果は膵生理を理解する上に貴重な情報を提供するものであり，学位に値すると考えられる。