



Title	肝ブドウ糖取り込みにおける肝門脈系－中枢神経系ブドウ糖濃度較差の意義
Author(s)	松久, 宗英
Citation	大阪大学, 1996, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/39464
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"〉 大阪大学の博士論文について 〈/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	まつ 久 宗 英
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学位記番号	第 1 2 2 5 3 号
学位授与年月日	平成 8 年 2 月 2 2 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当
学位論文名	肝ブドウ糖取り込みにおける肝門脈系－中枢神経系ブドウ糖濃度較差の意義
論文審査委員	(主査) 教授 鎌田 武信 (副査) 教授 松沢 佑次 教授 荻原 俊男

論 文 内 容 の 要 旨

【目 的】

肝神経温存犬および肝神経遮断犬を用いて、末梢静脈、門脈、頸動脈、椎骨動脈へのブドウ糖注入により肝門脈系－中枢神経系ブドウ糖濃度較差を変更した際、肝糖取り込みを検討することにより、肝糖取り込み制御における肝門脈系－中枢神経系ブドウ糖濃度較差の意義、ならびにそのシグナル伝達機序における肝自律神経系の意義を解明せんとした。

【対象および方法】

1. 対象および手術：12頭の雑種成犬（体重9－14.5kg）を、肝神経温存群（IN群，n＝6）、肝神経遮断群（DN群，n＝6）の2群に分け、両群に、採血用カニューレを門脈および肝静脈に、注入用カニューレを腸間膜静脈より門脈に留置し、pulsed Doppler 血流計用 probe を肝動脈および門脈本幹に装着した。肝神経遮断群では、肝自律神経を肝動脈および門脈本幹周囲の結合織とともに剥離切断した。術後1週間以後、注入用カニューレを片側の総頸動脈と椎骨動脈に留置し、Doppler血流計用 probe を両側の頸動脈および反対側の椎骨動脈に装着し、さらに大腿動脈に採血用カニューレを留置した。
2. 実験方法：実験は、両群において、頸部手術後約5日目に、早朝空腹時、覚醒状態下に以下の3通りのプロトコールを順不同で施行した。1) 末梢静脈内ブドウ糖注入期（PE期）：末梢静脈よりブドウ糖7mg/kg/minを持続注入、2) 門脈内ブドウ糖注入期（PO期）：腸間膜静脈に留置したカニューレより門脈内にPE期と同量のブドウ糖を持続注入、3) 門脈内ブドウ糖注入および頸動脈、椎骨動脈内追加注入期（PO＋CNS期）：PO期と同量のブドウ糖を門脈内へ注入すると同時に、頸動脈（CA）および椎骨動脈（VA）より、肝門脈系－中枢神経系ブドウ糖濃度較差（HPS－CNS△BG）が消失するよう、ブドウ糖を注入（注入率：IN群，CA；2.5±0.2，VA；1.2±0.1，DN群，CA；2.4±0.4，VA；0.9±0.1mg/kg/min）。経時的に動脈、門脈、肝静脈の血漿ブドウ糖濃度、動脈血漿インスリン濃度、肝動脈と門脈の血流量を測定した。肝到達ブドウ量は、門脈および肝動脈それぞれの血漿流量と血漿ブドウ糖濃度の積を加えることにより算出した。肝糖取り込み量（Net Hepatic Glucose Uptake；NHGU）は、肝の動静脈較差法より、肝到達ブドウ糖量と肝放出ブドウ糖量（肝静脈血漿流量と血漿ブドウ糖濃度の積）との差として算出し

た。肝糖取り込み率 (Hepatic Extraction Ratio of Glucose ; HERG) は, NHGUを肝到達ブドウ糖量で除すことにより求めた。各プロトコールは90分間施行し, 結果は代謝が定常状態に達した60, 75, 90分の各測定値ならびに計算値を平均値±標準誤差で表記した。統計学的有意差検定は, それぞれの群で各プロトコール間では paired t-testを, また群間では unpaired t-testを用い, 有意水準は5%とした。

【成績】

動脈血漿ブドウ糖濃度および動脈血漿インスリン濃度は, 両群間には有意差を認めなかった。HPS - CNS△BGは, 両群とも, PO期では, PE期に比し著明に増加し (IN群; 16.1 ± 2.1 vs. -3.8 ± 1.3 , DN群; 13.7 ± 1.1 vs. -2.2 ± 0.1 mg/dl), 両群間では有意差がなかった。肝到達ブドウ糖量は, 両群とも, PO期およびPO + CNS期では, PE期に比し増大する傾向にあったが, 有意な差ではなく, 各プロトコールにおいても両群間では有意差を認めなかった。

IN群において, PO期では, PE期に比し, NHGUおよびHERGは顕著に増加した (NHGU; 2.1 ± 0.2 vs. -0.2 ± 0.6 mg/kg/min, HERG; 7.4 ± 1.2 vs. -0.8 ± 2.6 %)。しかし, PO + CNS期では, PO期に比し, NHGUおよびHERGは有意に減少した (NHGU; 1.0 ± 0.3 mg/kg/min, HERG; 3.5 ± 1.3 %)。一方, DN群においては, PO期では, PE期に比し, NHGUおよびHERGは増加傾向を認めたものの, 有意な差には至らず (NHGU; 1.1 ± 0.3 vs. 0.2 ± 0.3 mg/kg/min, HERG; 3.8 ± 1.1 vs. 0.7 ± 1.1 %), IN群のPO期に比し有意に低く, かつPO + CNS期と同等であった。さらに, DN群において, PO + CNS期では, PO期に比し, IN群でみられたNHGUおよびHERGおよびHERGの低下は認められなかった。(NHGU; 1.8 ± 0.3 mg/kg/min, HERG; 6.0 ± 0.9 %)

【総括】

肝門脈系が中枢神経系に対して相対的高血糖となる際, 肝糖取り込みが著明に亢進するが, 肝門脈系-中枢神経系ブドウ糖濃度較差が消失した際には, 顕著な肝糖取り込みは認められなかった。この現象は肝神経遮断により消失した。

以上, 中枢神経系-肝門脈系ブドウ糖濃度較差は, 肝糖取り込みを制御する主要因子であり, この作用は肝自律神経系を介して発揮されることを明らかにした。

論文審査の結果の要旨

肝神経温存犬と肝神経遮断犬を対象に, 肝動静脈較差法を用いて肝糖取り込みを検討した。肝神経温存犬では, 門脈内ブドウ糖注入により, 肝糖取り込みは亢進し, さらに適量のブドウ糖を頸動脈・椎骨動脈内に追加注入することにより, 肝門脈系-中枢神経系ブドウ糖濃度較差を消失させると, 肝糖取り込みは門脈内ブドウ糖注入時の約50%に低下した。肝神経遮断犬では, 門脈内ブドウ糖注入時の肝糖取り込みは, 肝神経温存犬の約50%にすぎなかった。

本研究は, 生理的経路からのブドウ糖負荷時に生じる肝門脈系-中枢神経系ブドウ糖濃度較差が, 肝糖取り込み促進の主要因子であること, その作用が肝自律神経を介することを明らかにしたもので, 学位に値するもの認める。