The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Hepatic denervation does not significantly change the response of the liver to glucagon in conscious dogs
Author(s)	和田, 正彦
Citation	大阪大学, 1995, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/39619
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

【 74 】

氏　　名	和　田　正　彦（わだ まさひこ）
博士の専攻分野の名称	博　士（医　学）
学位記番号	第　12182　号
学位授与年月日	平成7年12月6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	Hepatic denervation does not significantly change the response of the liver to glucagon in conscious dogs （グルカゴン負荷時の肝糖代謝動態に対する自律神経の関与）
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

【背景と目的】

肝臓における糖代謝は，ホルモン，自律神経などの調節を受けているが，その相互関連には，不明な点が少なくない。そこで，本研究では，肝神経遮断犬を対象に，トレーサー法，動静脈較差法を用い，グルカゴンが肝糖代謝動態に及ぼす効果とその効果に対する自律神経の関与を検討した。

【対象及び方法】

1. 対　象

実験には雑種成犬11頭を用いた。採血用カニューレを，左肝静脈，門脈，大腿動脈に，注入用カニューレを，脾静脈と腸間膜静脈に留置した。肝血流量測定のため，7mm，3mm径のドップラー血流計プローブを門脈及び肝動脈に装着した。門脈及び肝動脈が肝臓に入る末梢の血管周囲の神経組織を直視下にて剥離，切断することにより肝神経を遮断し，肝神経遮断群（denervated group；DN群，n＝6）を作成した。肝神経を温存した肝神経非遮断群（sham operated group；SH群，n＝5）と比較検討した。

2. Glucose turnover，糖新生基質動態の検討

実験は，術後2週間目に，18時間絶食後，覚醒状態で施行した。トレーサー注入開始80分後までをトレーサー平衡期，その後40分間をコントロール期，その後180 分間をグルカゴン負荷期とした。トレーサーとして，3－［^{3}H］－ブドウ糖（0.34 μCi／min）及び［U－^{14}C］－アラニン（0.67 μCi／min）を，末梢静脈より持続注入した。同時に，ソマトスタチンを末梢静脈より持続注入（0.8 μg／kg／min）し，内因性インスリンとグルカゴン分泌を抑制した。インスリンは，270 μU／kg／minで門脈内注入を開始し，トレーサー平衡期では，血糖値を一定に維持するよう注入率を調節し，コントロール期以後は一定に維持した。グルカゴンは0.65ng／kg／min の一定注入率で門脈内持続注入し，グルカゴン負荷期は，2.0ng／kg／minに注入率を増加させた。経時的に，門脈，肝動脈血流量，並びに，血漿ブドウ糖，乳酸，アラニン，グリセロール，遊離脂肪酸（FFA），ケトン体，コルチゾール，カテコーラミン濃度

を測定した。糖産生率，糖新生変換率，糖新生効率，並びにブドウ糖及び糖新生基質のNet Hepatic Balance を，以下の計算方法により算出し，両群間で比較検討した。肝神経遮断の成否を確認するため，実験終了1週間後，対象犬の肝組織中ノルエピネフリン量を測定した。結果は，平均値±標準誤差で示した。統計学的有意差検定はStudent－Newman－Keuls test にて行った。

3. 計算方法

1) 糖産生率（Ra）：Steel の変法により算出した。

2) 糖新生変換率，糖新生効率：[^{14}C]－ブドウ糖産生率をChiassonの方法により算出後，糖新生変換率は[^{14}C]－ブドウ糖産生率を肝臓に流入するアラニンの比放射活性で除して算出し，糖新生効率は[^{14}C]－ブドウ糖産生率を肝で摂取した[U－^{14}C]－アラニン量で除して算出した。

3) Net Hepatic Balance (NHB)：ブドウ糖，乳酸，アラニン，グリセロール，FFA，ケトン体の血漿濃度と肝動脈・門脈血漿流量よりそれぞれの肝流入量，肝流出量を算出し，肝流出量より流入量を差し引いてNHB を算出（動静脈較差法），各基質の肝臓での取り込みの指標とした。

【結　果】

1) 血漿ホルモンレベル：血漿インスリン濃度は，SH，DN群で，コントロール期9±1，7±1 μU／mlであり，負荷前後及び両群間に有意差は認めなかった。血漿グリカゴン濃度は，SH，DN群で，コントロール期41±8，54±4pg／ml，負荷後 128±8，129 ±9pg／ml に上昇したが，両群間に有意差は認めなかった。血漿エピネフリン濃度は，SH，DN群で，コントロール期190 ±40，96±15pg／ml，血漿ノルエピネフリン濃度は，SH，DN群で，コントロール期119 ±21，205 ±33pg／ml を示した。負荷前後に有意差は認めなかった。血漿コルチゾール濃度は，負荷前後及び両群間に有意差は認めなかった。

2) 糖代謝動態：血漿ブドウ糖濃度は，SH，DN群で，コントロール期109 ±2，112 ±2mg／dl，Raは，SH，DN群で，コントロール期2.5 ±0.1，2.3 ±0.1mg／kg／minであった。血漿ブドウ糖濃度は，SH，DN群で，負荷後急上昇し，最高値175 ±15，207 ±20mg／dl であった。Raは，SH，DN群で，負荷15分後4.9 ±0.5，5.8 ±0.8mg／kg／minを示し，その後減少，実験終了時には，3.4mg／kg／minに低下したが，両群間に有意差は認めなかった。

3) 糖新生基質動態：血漿乳酸濃度は，負荷前後及び両群間に有意差は認めなかった。乳酸のNHB は，SH，DN群で，コントロール期7.7 ±4.4，1.7 ±1.6 μmol／kg／min，負荷後16.7±9.6，8.7 ±3.7 μmol／kg／minで，両群間に有意差は認めなかった。血漿アラニン濃度は，負荷前後及び両群間に有意差は認めなかった。アラニンのNHB は，SH，DN群で，コントロール期－3.1 ±0.3，－2.8 ±0.3 μmol／kg／min，負荷後－4.3 ±0.8，－4.1±0.7 μmol／kg／min，と有意に肝での摂取が増加した。血漿グリセロール，FFA，ケトン体濃度とNHB には，負荷前後及び両群間に有意差は認めなかった。

4) アラニンよりの糖新生変換率及び，糖新生効率：

糖新生率は，SH，DN群で，コントロール期0.1－0.7，0.1－0.6mg／kg／minであり，負荷後両群共に0.2－0.9 mg／kg／min であった。糖新生変換率は，SH，DN群で，負荷後，135，120 %の有意な増加を示したが，両群間に有意差は認めなかった。糖新生効率は，コントロール期において，SH群，0.11±0.4 に比し，DN群0.18±0.4 と高値を呈した。SH，DN群で，負荷後0.23±0.6，0.30±0.6 に増加したが，両群間の増加率に有意差は認めなかった。

5) 肝組織中ノルエピネフリン量は，肝7葉の平均が，DN群でSH群の3%に低下しており，肝神経遮断を確認した。

【総　括】

グルカゴン負荷により肝臓における糖産生，グリコーゲン分解，糖新生が増加し，また，肝でのアラニンの摂取，アラニンからの糖新生変換率，糖新生効率も増加した。これらの変化は，肝神経遮断の影響は受けず，グルカゴンが肝糖代

謝動態に及ぼす効果に自律神経が関与しない事を証明した。

論文審査の結果の要旨

肝神経遮断犬とコントロール犬を対象に，アイソトープトレーサー法，動静脈較差法を用い，グルカゴンが肝糖代謝動態に及ぼす効果とその効果に対する自律神経の関与を検討した。

いずれの対象においても，グルカゴン負荷により肝臓における糖産生，グリコーゲン分解，糖新生が，同様に増加したまた，肝でのアラニンの摂取，アラニンからの糖新生変換率，糖新生効率も同様に増加した。

本研究は，グルカゴンが肝糖代謝動態に及ぼす効果に自律神経が関与しない事を証明したもので，学位に値するものと認めた。