

氏名	上杉雄二 うえすぎゆうに
学位の種類	医学博士
学位記番号	医博第149号
学位授与の日付	昭和39年3月23日
学位授与の要件	学位規則第5条第1項該当
研究科・専攻	医学研究科病理系専攻
学位論文題目	諸種天然有機物質およびアミノ酸類の血糖に及ぼす影響と経口糖尿病治療剤に関する二、三の実験的研究
論文調査委員	(主査) 教授 岡本耕造 教授 西村秀雄 教授 翠川 修

### 論文内容の要旨

近時経口糖尿病治療剤として Sulfonyl urea 剤および Biguanide 剤の二大系列薬剤がそのすぐれた薬効のため脚光をあびている。しかしこれら薬剤もなお完全な糖尿病治療薬とはいえず、またその作用機序に関しても不明の点が少なからず残されている。それゆえに著者は上記2大系列薬剤以外に新しい血糖降下剤を得、さらにまたそれら薬剤の作用機序につき知見を加えたいと考えて本研究を行なった。

動物は Wistar 系ラットの体重 100g 以上の雄および非妊雌を用いた。

1. まず正常ラットに18時間の絶食後 Chole 酸 100mg/kg, Desoxychole 酸 50mg/kg, 馬尿酸 200 mg/kg, Caffeine 50 mg/kg, Theobromine 200 mg/kg, Theophylline 100 mg/kg および DL-Norleucine 700 mg/kg, L-Cystine 200 mg/kg, Tyrosine 500 mg/kg, DL-Creatinine 700 mg/kg を経口投与して、そのさいの血糖値の変動をしらべて次の成績を得た。(なお血糖の測定はラットの尾より採血し、Somogyi-Nelson 氏法によった。以下同様。)

(a) Chole 酸, Desoxychole 酸, Caffeine, Theophyllin, Tyrosine に軽度の血糖降下作用を認め、とくに Theobromine に著明なしかも持続性の血糖降下作用を認めた。その降下持続時間は6時間以上で、最大降下は投与後5時間でみられ、その降下率は38.6%であった。

(b) 馬尿酸, DL-Norleucine, L-Cystine, DL-Creatinine には血糖降下作用を認めなかった。

2. Alloxan 糖尿病ラットの発症後7日～60日のものを18時間絶食またはとくに絶食を行わずに Theobromine 200mg/kg を経口投与して研究し、ラ氏島1個内平均β細胞数が14.1個以上すなわち正常の約 $\frac{1}{3}$ 以上の重症度の糖尿病に対して血糖降下率41% (投与後5時間値)のやや顕著な血糖降下作用をみ、10.2個以下すなわち正常の約 $\frac{1}{6}$ 以下の重症な糖尿病に対しては全然血糖降下作用を認めなかった。

3. 正常ラットに Theobromine の血糖降下作用量 200 mg/kg を連日1か月間経口投与して諸臓器の病理学的検索を行なった結果、軽度の心肥大をみたが、膵臓 Langerhans 氏島その他の臓器には異常を認めなかった。

4. 正常ラット（絶食18時間後供試）に Chlorpropamide の 300 mg/kg 静注投与は血糖を最高 55.5 %（投与後 4 時間値）降下させ、5 時間またはそれ以上持続した。また Metformin の 200 mg/kg 静注投与は血糖値を最高 62.8%（投与後 2 時間値）降下させ、5 時間またはそれ以上持続した。

5. 正常ラットに Theobromine 200 mg/kg の経口投与、Chlorpropamide の 300 mg/kg, Metformin の 200 mg/kg の静注投与の実験において、(i) あらかじめ膵血行停止処置を行なって血糖の変化を調べ (ii) またその血糖降下時屠殺してラ氏島  $\beta$  細胞の顆粒の変動を研究して次の成績を得た。

(a) Theobromine 投与実験では、(i) 膵血行停止処置下において Theobromine 投与を行なうと、血糖降下は全く認められず、膵血行停止処置のみを行なった対照群の血糖値の変動とはほぼ一致し、Theobromine 投与の影響はあらわれなかった。(ii) Gomori 氏 Aldehyde-fuchsin 染色法による Langerhans 氏島  $\beta$  細胞顆粒の染色による研究において、Theobromine 投与後 5 時間でほぼ完全な脱顆粒が認められた。

(b) Chlorpropamide 投与実験では、膵血行停止処置において Chlorpropamide 投与は血糖降下をきたさず、膵血行停止処置のみを行なった際の血糖値変動とはほぼ同様の値を示した。

(c) Metformin 投与実験では、膵血行停止処置下において Metformin 投与は血糖降下を示したが、この際の降下率は、単に Metformin 投与の際の降下率より少なく、その差はとくに初期において著明であった。

この 5 の成績を総括すると Theobromine は膵臓、Langerhans 氏島  $\beta$  細胞に作用し、 $\beta$  細胞に脱顆粒を起こさせ、すなわち Insulin を放出させることにより血糖降下作用をあらわし、Chlorpropamide も Theobromine と同様機序により、Metformin は主として膵外性機序、一部は Insulin の放出（膵性機序）により血糖降下をひき起すものと考えられる。

### 論文審査の結果の要旨

著者は現今経口糖尿病治療剤として使用されている Sulfonil urea 剤および biguanide 剤以外に新しい経口治療剤を得、またそれら薬剤の作用機序を明らかにする目的で本研究を行なった。まず正常 Wistar 系ラットを用いこれに 6 種の天然有機物質と 4 種のアミノ酸を経口投与してチロジンなど 4 種に軽度の、そしてテオブロミンに著明なしかも持続性の血糖降下作用のあることを見出し、さらにテオブロミンは中等度重症なアロキサン糖尿病ラットに対しても経口投与により顕著な血糖降下作用をあらわすことを明らかにした。つぎに、テオブロミンならびに周知の経口糖尿病治療薬であるクロールプロバマイドとメトフォルミンを用いてラットの膵血行停止下投与実験、これら薬剤投与時のラ氏島等の形態学的研究等を行なって、テオブロミンとクロールプロバマイドはラ氏島  $\beta$  細胞に作用してインシュリンを放出させることにより、他方メトフォルミンは主として膵臓外に作用し、一部はラ氏島  $\beta$  細胞よりインシュリンを放出させて血糖を降下させるものであるとの結論を得た。

本研究は糖尿病治療剤に関して新しい基礎的資料を提供したものであり、医学博士の学位論文として価値あるものと認定する。