

氏名	川 西 秀 徳 かわにしひでのり
学位の種類	医学博士
学位記番号	医 博 第 281 号
学位授与の日付	昭 和 42 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	ELECTRON MICROSCOPIC STUDIES ON THE SECRETORY MECHANISM OF PANCREATIC ISLET CELLS, WITH PARTICULAR REFERENCE TO BETA CELLS (膵ラ氏島細胞分泌機序に関する電子顕微鏡的研究)
論文調査委員	(主査) 教授 岡本耕造 教授 早石 修 教授 翠川 修

論 文 内 容 の 要 旨

膵ラ氏島細胞とくに β 細胞の電顕像についてはすでに詳細に報告されているが、顆粒分泌機序における粗面小胞体と Golgi 体との関係については研究報告に乏しく、また膵ラ氏島細胞には亜鉛を多く含むことはすでに岡本によって明らかにされているが、この亜鉛と分泌顆粒との関係についてはぜんぜん研究をみない。著者はこれらの問題を解明する目的で、まず各種正常動物の膵ラ氏島細胞、つづいてグルコースまたはクロールプロパמיד投与時の β 細胞について電顕的に粗面小胞体と Golgi 体との関係をくわしく検討し、さらに著者らの作成した電顕的細胞内亜鉛証明法(参考論文4)をもちいて正常、長期飢餓時またジチゾン投与時について、主として β 細胞における亜鉛の局在と変動を研究して、以下の成績を得た。

I) ラ氏島細胞分泌機序についての成績

(1) 正常時には α 細胞および β 細胞顆粒の素材はまず通常、層状粗面小胞体で作られその小胞体腔に貯蔵される。その一端から球状粗面小胞体がくびれ、この球状粗面小胞体から上述蛋白ホルモン分子の濃縮したものを容れた微小嚢が形成され、Golgi 野に運ばれる。同野でこれらの微小嚢の多くは、Golgi 層状体の一部(しばしば一列に並んで)を形づくる。この Golgi 層状体が長さを減じ、腔を拡張し、また表面の不規則化をきたし、その両端からくびれて Golgi 嚢を形成する。Golgi 嚢は β 細胞ではしばしば一部に pore をもち、これを通じて上記濃縮微小嚢の侵入をみる。また嚢外部より幅約 60 Å の微小線維(binding protein と考えられる)が入り込んでくる。(ただし α 細胞では Golgi 野の層状体より出た嚢には微小嚢の関与が認められない。) Golgi 野から離れる頃に Golgi 嚢は閉じ、同野から離れるにしたがい内容は電子密度がますます高くなり(成熟化)、ついに emiocytosis によって内基底膜を破ることなく細胞外に放出される。

(2) グルコース負荷は主に β 細胞の成熟顆粒の放出と粗面小胞体の機能亢進——すなわちその腔を拡張し、長さを減じ、球状型小胞体を多くつくり、また未熟型の顆粒は Golgi 体を経ずして emiocytosis にて放出される——を示した。クロールプロパמיד投与は β 細胞の成熟顆粒の放出だけに影響を与え、粗

面小胞体と Golgi 体には著変をみなかった。なお上にみられた著しい分泌顆粒の放出による microvilli の増生には内基底膜の断裂を伴う。

II) ラ氏島細胞内亜鉛の局在と変動についての成績

(1) 正常 β 細胞では、可証性亜鉛は主に β 顆粒内にあり、一部は顆粒を包む囊表面および囊内腔に、ごく一部は小胞体にも存在する。可証性亜鉛は、Golgi 野から出て来た未熟顆粒囊内に次第に外部から侵入してくると思われる（分泌顆粒の成熟化）。また α 細胞でも同じくその顆粒内に主に認められる。

(2) ジチゾン¹⁾は亜鉛と強力な親和性を有することが知られているので、さらに β 細胞内亜鉛の局在を確かめるためジチゾン¹⁾を投与して観察したが、このさい初期に表われる変化は、最も亜鉛量の多く認められた貯蔵型 β 顆粒の分解であり、すなわち囊に包まれた電子密度の高い分泌顆粒は次第にその電子密度を減じ、わずかな線維性物質だけとなり、ついで囊の破壊をきたした。

(3) 絶食実験では7日目より β 細胞で貯蔵（成熟）型顆粒の電子密度が減じ始め、15日を過ぎればほとんど未熟型顆粒となった。一方可証性亜鉛は7日目より囊のまわりに次第に多く証明され、また顆粒間の細胞質にも現われ始めたが、顆粒内には認められなかった。

以上を総括すると、ラ氏島細胞分泌過程には通常、粗面小胞体と Golgi 体が直接関与し、binding protein と考えられる幅約 60 Å の線維性物質が Golgi 野で Golgi 囊（未熟顆粒）内へ侵入（とくにラットで）し、さらに Golgi 野から離れるにしたがって未熟顆粒内に亜鉛が入りこみ、成熟した貯蔵型分泌顆粒となる。ただしグルコース負荷のさいのような急を要するときは、Golgi 体を介さず粗面小胞体から直接、顆粒が形成される。なお貯蔵型顆粒の形態は、飢餓のような低蛋白状態で失われ、また亜鉛はここに侵入しない。すなわち亜鉛は少くとも顆粒の成熟化に必要であり、おそらくホルモン分子の安定な貯蔵に役立っているものと想像される。

論文審査の結果の要旨

著者は4種の動物をとり、正常状態または諸種の処置を加えた後の豚ラ氏島について電顕的研究ならびに著者らの案出した電顕的亜鉛証明法（参考論文4）を用いての研究を行なって次の結果を得た。

一般に細胞顆粒の素材は層状粗面小胞体で作られ、Golgi 体に運ばれてここで処置を受け、とくに binding protein と考えられる線維性物質が加わり、ここを離れるにしたがって細胞表面よりはいつてきた亜鉛が顆粒内にはいりこみ、電子密度がますます高くなってやがて成熟した貯蔵型分泌顆粒となる。クロールプロバミド投与のさいは成熟 β 顆粒のみの放出があり、多量のグルコース投与のさいは粗面小胞体から形成された顆粒の直接放出もある。ジチゾン¹⁾投与のさいはまず亜鉛の多い成熟 β 顆粒の破壊をひき起こす。そして長期飢餓のさいは成熟顆粒の形態が失われるとともに亜鉛はその内部に入らず顆粒の周囲において濃度を増加する。

この研究は、ラ氏島細胞ホルモンとくにインシュリンの生成機序および糖尿病発症物質ならびに治療剤の作用機序などの解明に対する重要な基礎資料となるものである。

以上本論文は学問的に有益であって医学博士の学位論文として価値あるものと認定する。