

氏名	垣内洋 かいとうひろし
学位の種類	医学博士
学位記番号	医博第471号
学位授与の日付	昭和50年6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	<b>Functional Aspects of the pancreatic Langerhans Islets in Starved Animals Based on the Histochemical and Electron Microscopical Observation</b> (絶食動物におけるラ氏島機能の形態学的研究)
論文調査委員	(主査) 教授 桂 英輔 教授 高松 英雄 教授 翠川 修

### 論 文 内 容 の 要 旨

膵臓ラ氏島は少なくとも三種類以上の細胞から構成され、その中でAならびにB細胞は血糖調節に関係して大きな役割を演じていることが知られている。そしてA細胞からは glucagon (hyperglycemic glycolytic factor), B細胞からは insulin (hypoglycemic glycogenetic factor) がそれぞれ分泌されていることも周知の事実である。この中でB細胞については機能と形態との関連についてかなり解明が進んでいるが、A細胞に関しては未解決の点が多い。今回著者は従来から論及されていることの少ないA細胞を中心に、形態学の立場からラ氏島細胞の機能について検討を試みた。動物(ラット、ウサギ、モルモット)を長期絶食状態におき、その経過に従ってA、B両細胞における酵素活性の変化を組織化学的に検索し、同時に電顕的に分泌顆粒の動態と細胞内小器官の変化とを観察し、A細胞の機能とB細胞の機能とが相反して antagonistic に変動しているかどうか形態学の立場から詳細に研究を行った。組織学的に長期絶食動物のラ氏島は全体として萎縮をみるが、この傾向はB細胞に強くA細胞はむしろ数的増生を示す所見が認められた。電顕的には lipid droplets, ceroid substance の出現など長期絶食による非特異的な所見はB細胞だけでなくA細胞にも認められたが、分泌機能に関してはB細胞においては顆粒の電子密度が高くなり、かつ特異な結晶像も散見され明らかに分泌抑制を思わせる所見がみられた。一方A細胞においては細胞膜に接する部分で顆粒の放出されたあとと考えられる empty sac が局所的に多数認められ分泌機能の亢進があるものと考えられた。ついでこの絶食動物のラ氏島細胞の酵素活性を Acid phosphatase, Alkaline phosphatase, ATPase, 5'Nucleotidase, nonspecific Esterase, G6Pase, および糖代謝に関係する E. M. 径路, HMP 径路, TCA 回路の諸酵素など21種類の酵素について組織化学的に検索した。その結果 Acid phosphatase (ラット, ウサギ), G6Pase (ウサギ, モルモットのB細胞), 5'Nucleotidase (ラット), Inosine diphosphatase などの諸酵素は活性低下を示し、他方 Alkaline phosphatase (ラットのA細胞), ATPase, nonspecific Esterase, 糖代謝に関係する諸酵素の多くは活性上昇を示した。このような電顕ならびに組織化学的所見を符合してみると電顕的には長期絶食動物のラ氏島B細胞は分泌機能低下を

呈し、A細胞は機能亢進を示して機能的にA、B両細胞が antagonistic に働いているにもかかわらず、A、B両細胞の酵素活性は必ずしも相反して変動するのではなく、程度の差はあっても常に相伴って synergistic に変化しているという事実が注目された。

このA、B両細胞の機能と形態（酵素活性）との食い違いについて著者は新しい解釈を提案している。すなわち動物の糖代謝の基礎状態はラ氏島に特に負荷のかからない状態とみなし、空腹状態がそれに該当するものとする。この糖代謝の基礎状態（空腹時）ではB細胞における酵素活性は insulin 分泌を抑制する方向に働いており、他方A細胞では glucagon 分泌を促進する方向に酵素が作用しているものとみなされる。この様に分泌機能に関与する一連の酵素がA細胞とB細胞で逆方向に作用しているという想定立場をとると、血糖の変化に対応してA、B両細胞の酵素活性が相伴って変動することは容易に理解される。そしてA細胞が分泌促進するような状態ではB細胞はむしろ分泌抑制的に働き、しかもA、B両細胞の酵素活性は parallel に変動することになる。これによってA、B両細胞における機能と形態学的所見との関係を矛盾することなく説明することが可能となり、ラ氏島A、B両細胞の機能の相関を考える上にまことに重要な知見を提供したものと考えられる。

#### 論文審査の結果の要旨

隣ラ氏島には糖代謝に関係して、血糖上昇作用を示すグルカゴン分泌細胞— $\alpha$ 細胞と血糖低下作用を有するインシュリン分泌細胞— $\beta$ 細胞などが存在している。今回低血糖状態における $\alpha$ および $\beta$ 細胞の機能を形態学的に把握するため長期絶食動物（ラット、ウサギ、モルモット）のラ氏島を酵素組織化学ならびに電顕学的に研究して、新しい知見を加えた。1) 電顕的には絶食動物の $\beta$ 細胞は分泌機能抑制所見を示し $\alpha$ 細胞では分泌機能亢進像が認められた。2) 絶食動物のラ氏島では Ac-Pase, IDPase, G6Pase, 5'Nase などの活性低下がみられたが、Al-Pase, ATPase, Esterase およびブドウ糖脱水素酵素の多くは活性上昇を示した。3) 低血糖状態におけるラ氏島細胞の酵素活性の変化は高血糖状態での変化と逆向きの動きを示した。4) 電顕的に $\alpha$ および $\beta$ 細胞の機能が antagonistic であることが示されたにもかかわらず、 $\alpha\beta$ 両細胞の酵素活性は相伴って変化するという興味深い所見がえられた。以上の実験成績はラ氏島 $\alpha$ 細胞の機能を明らかにし、同時に $\alpha\beta$ 両細胞の機能を酵素組織化学的に推察しうる指標を与えたものである。今後のラ氏島細胞の形態学的研究に大きく貢献するものと考えられる。

よって、本論文は医学博士の学位論文として価値あるものと認める。