

氏名(本籍)	横田千津子(茨城県)		
学位の種類	博士(医学)		
学位記番号	博甲第1,266号		
学位授与年月日	平成6年3月25日		
学位授与の要件	学位規則第5条第1項該当		
審査研究科	医学研究科		
学位論文題目	Pituitary Adenylate Cyclase Activating Polypeptide (PACAP) の膵ホルモン分泌及び肝糖代謝に及ぼす作用		
主査	筑波大学教授	理学博士	坂内四郎
副査	筑波大学教授	薬学博士	後藤勝年
副査	エーザイ株式会社	薬学博士	橘真郎
	研究開発本部	探索第二研究部長	
	(筑波大学客員教授)		
副査	筑波大学教授	医学博士	中井利昭
副査	筑波大学助教授	医学博士	中村了正

論文の要旨

〈目的〉

pituitary adenylate cyclase activating polypeptide(PACAP)は、1989年にヒツジ視床下部より発見され、ラット下垂体前葉細胞のadenylate cyclaseを活性化することを指標に精製された神経ポリペプチドであり、アミノ酸残基数よりPACAP38とPACAP27の2つの型がある。PACAPの一次構造はvasoactive intestinal polypeptide(VIP)に対し約70%のhomologyを有し、glucagon superfamilyに属すると考えられている。本研究は、in vivo及びin vitroの系における、PACAPの膵ホルモン分泌に及ぼす作用、及び肝における糖代謝に及ぼす作用を明らかにすることを目的にした。

〈方法〉

健常雑犬を用いて、非麻酔下でin vivoにおけるPACAPの、膵ラ島・副腎ホルモン分泌、及び糖・脂質代謝に及ぼす影響を検討した。また、in vitroの系として、ラットを用い、Grotsky等の方法に準じた膵灌流実験を行い、PACAPの膵ラ島ホルモン分泌に及ぼす作用とその作用機序を検討した。更に、Motimore等の方法に準じたflow through方式の肝灌流実験を行い、PACAPの肝からの糖放出に及ぼす作用とその作用機序を検討した。

〈結果及び考察〉

(1) 健常雑犬における膵ラ島・副腎ホルモン分泌、及び糖・脂質代謝に及ぼすPACAPの影響

PACAP27及びPACAP38は、インスリン及びカテコラミン分泌を用量依存的に刺激し、その力価に

は、両者に有意差は認められなかった。PACAP はグルカゴン分泌には影響を及ぼさなかった。高濃度の PACAP27 を投与した時に time delay を伴って血中コルチゾール濃度が増加したが、これは PACAP による下垂体からの ACTH 分泌刺激を介する間接的な刺激作用の結果と考えられた。低濃度の PACAP 投与時には血糖値は低下したが、高濃度の PACAP 投与時には、血糖値は上昇した。これは、カテコラミンやコルチゾールによる血糖上昇作用が、インスリンによる血糖降下作用に勝った結果と考えられた。PACAP により、用量依存的に遊離脂肪酸濃度が上昇し、それに伴い、血中中性脂肪濃度も上昇した。血中 cAMP 濃度の上昇は高濃度の PACAP 投与の場合にのみ認められた。

(2) 灌流膵からのインスリン及びグルカゴン分泌に及ぼす PACAP の作用

PACAP は、ラット単離灌流膵からのインスリン分泌を用量依存的かつブドウ糖濃度依存的に刺激した。その作用は PACAP27 よりも PACAP38 の方が有意に強かった。このことより、膵における PACAP の作用は、主に type IB PACAP 受容体を介していると考えられた。PACAP はラット単離灌流膵からのグルカゴン分泌を刺激したが、その作用は PACAP27 と PACAP38 で有意差は認められなかった。また、PACAP のインスリン・グルカゴン分泌刺激作用は、ソマトスタチンによって強く抑制され、PACAP のこの分泌刺激作用の生理的重要性が示唆された。PACAP は cAMP の分泌も刺激したが、その時間的経過はインスリンやグルカゴン分泌が刺激される場合に比べ遅れるので、インスリンやグルカゴン分泌が刺激される機序に関しては cAMP 以外の可能性が示唆された。

(3) ラット灌流肝からのブドウ糖放出に及ぼす PACAP の作用

PACAP27 及び PACAP38 は、ラット単離灌流肝からのブドウ糖放出を用量依存的に刺激したが、両者の効果には有意差は認められなかった。PACAP によるブドウ糖放出刺激作用は、VIP より強かったが、グルカゴンよりは、はるかに弱かった。PACAP によりラット灌流肝からの cAMP 放出も刺激されたが、その時間的経過と程度は、PACAP によるラット灌流肝からのブドウ糖放出刺激作用とは平行しなかった。灌流液中に phosphodiesterase 阻害剤であるテオフィリンを添加しても、PACAP による肝からのブドウ糖放出刺激作用に影響は認められなかった。しかし、灌流液中 Ca^{2+} 濃度を 10^{-7}M 以下にした時には、PACAP による肝からのブドウ糖放出刺激作用は有意に抑制された。PACAP による肝からのブドウ糖放出刺激作用には、cAMP よりも Ca^{2+} が関与している可能性が示唆された。

審 査 の 要 旨

PACAP は視床下部から最近発見された神経ペプチドであるが、消化管ホルモンとしての機能も期待されていた。本論文では動物個体および単離臓器の灌流実験系で、PACAP が膵からのインスリン分泌を促進すること、及び個体の血中レベルでは認められなかったが、灌流膵でグルカゴンの分泌を促進することを初めて明らかにした。また、肝からのブドウ糖の放出を刺激する作用があることも明らかにした。PACAP の作用機序はその発見の経緯から cAMP を介する情報伝達系が考えられたが、本研究の結果はむしろ cAMP 以外の経路を示唆しており、今後に興味ある課題を残した。PACAP の血中濃度は非常に低いとされており、本研究の結果は PACAP が膵、肝に対して傍分泌的に作用する

のか、あるいは自律神経系を経て神経内分泌的に作用するのかというような重要な問題を提起している。このように本論文は先駆的な研究内容を含むものであり、博士(医学)論文として十分であると思われる。

よって、著者は博士(医学)の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。