On the Action of a Synthetic Adrenal Cortical Steroid on the Metabolism of Epididymal Adipose Tissue of the Rat

**Yoshio IKEDA, Shoichi KOYAMA, Tomio TANESE and
Masakazu ABE**

The Fourth Department of Internal Medicine, Jikei University School of Medicine,
Tokyo, Japan (Director : Professor Masakazu Abe, M.D.)

Results of in vitro and in vivo experiments on the action of adrenal cortical steroid hormone on the metabolism of adipose tissue have indicated that the hormone inhibits glucose utilization in adipose tissue.

The present paper summarizes the results of our experiments, both in vitro and in vivo, on the effect of β -methazone, a synthetic adrenal cortical steroid, on glucose uptake and insulin effect in epididymal adipose tissue of the rat.

1) β -methazone (0.001 γ –10 γ /ml) did not effect any significant change when the medium in which the adipose tissue was immersed did not contain albumin, however, the stimulating effect of insulin (10 μ u–1,000 μ u/ml) on glucose uptake was definitely inhibited.

2) When 2% albumin was added to the medium, β -methazone increased glucose uptake of adipose tissue, and simultaneously, increased the release of free fatty acid into the medium. These effects were not influenced by the glucose concentration of the medium or by the incubation time.

3) The insulin effect in adipose tissue was also not inhibited by the addition of β -methazone when albumin was present in the medium. However, regarding the release of free fatty acid, β -methazone acted antagonistically to insulin.

4) Basal glucose uptake and insulin sensitivity of the tissues were studied in the epididymal adipose tissue of rats which had been given β -methazone 1 mg., daily, for 3 consecutive days prior to extirpation. No significant difference in treated group and the control group, however, a decrease in insulin sensitivity was observed in the β -methazone group.

Based on the results of the aforementioned experiments, a few considerations were made on the influence of corticosteroid hormones on adipose tissue metabolism, and suggestions were made that the imbalance between lipolytic hormones such as the hypothyseal, adrenal cortical hormones and insulin may be one of the causative factors in the pathogenesis of diabetes mellitus. (pp. 1326~1333)

脂肪組織代謝に及ぼす副腎皮質合成ステロイドの作用

東京慈恵会医科大学阿部内科

池 田 義 雄
小 山 勝 一
種 瀬 富 男
阿 部 正 和

(昭和42年1月28日受付)

ラットの剔出副腎丸脂肪組織のブドウ糖とりこみ (glucose uptake), CO_2 の発生, あるいは脂質合成などを指標として, 血中に存在する微量 insulin の測定が行なわれている. 一方この組織は脂肪組織代謝を追求するモデル組織としての有用性も高く, insulin と各種ホルモンの相互作用などが検討されて, すでに多くの知見がえられている. このように, ラットの副腎丸脂肪組織 (以下副腎脂と略す) を用いる in vitro の実験はまことに興味深いものがあり, 今後益々研究材料としての役割が高く評価されようとしている.

成長ホルモン (GH), glucagon など多くのホルモンは, in vitro で副腎脂の glucose uptake を高めるという点で, insulin とかなり似かよった作用がみとめられているが, 副腎皮質ホルモンは, 脂肪組織の糖代謝面で insulin の働きとは相反する作用を示すとされている. すなわち Jeanrenaud と Renold (1960)⁶⁾, あるいは後藤 (1962)⁴⁾ は, 副腎皮質ホルモンには in vitro で積極的に糖利用を抑制する効果はないとしたが, その後 Leboeuf ら (1962)⁹⁾, Fain ら (1963)³⁾, Weinges ら (1964)¹⁸⁾, 葛谷ら (1963)⁷⁾, 1965⁸⁾ は, 副腎脂の糖利用を副腎皮質ホルモンが明らかに抑制することをみとめている. さらにCorreaら (1960)²⁾, 田辺 (1961)¹⁴⁾, Munk ら (1961)¹⁰⁾, 1962¹¹⁾ は in vivo に副腎皮質ホルモンを投与したのちに剔出した副腎脂の, insulin に対する感受性が低下していることを報告している. このような実験的事実は, 副腎皮質ホルモンが脂肪組織代謝の場では insulin に拮抗的であることを示している.

一方ヒト, あるいは動物の糖尿病状態が, 脳下垂体・副腎の剔除により著明に改善されることは周知の事実であり, 副腎皮質ホルモンが diabetogenic な働きをもつという点では現在全く異論がない. ただ, その作用機序の本態という点ではなお不明といわざるを得ない.

私たちは, 副腎皮質合成ステロイドである β -methazone disodium phosphate (以下 β -methazone と略す) が, ラットの副腎脂の glucose uptake にどのような作用を及ぼすか, 又 insulin の効果に対して, どのような作用を発揮するかを, in vitro および in vivo の実験で検討したので報告する.

実験方法

1) β -methazone を in vitro で添加する実験:

ラットの副腎脂法の概略は次のごとくである.

生後1カ月で購入し, 6週間一定条件で飼育した体重180g前後の Donryu 系雄性ラットの5匹を一群として実験に供した. 飽食状態のままで断頭屠殺し, 直ちに開腹, 副腎脂を剔出, 20°C の Krebs-Ringer bicarbonate buffer に浸漬 (soaking) する. 30分以内の浸漬の間に各組織の遠位部分 (distal portion) より, およそ40mgの組織5~6片を剔出し, 一括して pool する.

Incubation medium はブドウ糖を1mg/mlの割合に含む Krebs-Ringer-bicarbonate buffer を対照とし, 実験群はこれに insulin, あるいは β -methazone を添加して, それぞれの glucose uptake をブドウ糖酸化酵素法により測定し, 対照と実験群とを対比した.

Incubation は、100%空気の気相条件で、37.5°C、4時間、振盪回数120/分で incubator (大洋科学製) により行なつた。なお incubation medium には、dihydrostreptomycin 0.2mg/ml を同時に添加した。

組織重量は、incubation 終了後に湿重量として測定し、glucose uptake は mg/100mg wet tissue weight/4hrs. incubation time として表現した。

以上のような実験方法で β -methazone と insulin とをそれぞれ単独、あるいはそれぞれをともに添加して両者の相互作用を検討した。検討した項目は次のとおりである。

(1) Cohn のエタノール法で抽出したヒト血清アルブミンを2%の割合に medium 内に添加した場合と、添加しない場合で β -methazone の効果が相違するか否か。

(2) medium 内のアルブミンの有無により示される β -methazone の効果が incubation time (2時間と4時間)、ブドウ糖濃度 (1 mg と 3 mg/ml) の変動によりどのように影響されるか。

なお一部の実験では、同時に遊離脂肪酸 (以下 NEFA と略す) の medium 内への放出を Itaya らの変法⁵⁾により測定した。

2) β -methazone を投与したラットから剔出した副睪脂を用いる実験：

β -methazone 投与実験にも、in vitro の実験に使用したのと同じ条件のラット5匹を一群とし、飽食状態のまま用いた。 β -methazone 1mg (0.25ml/100g rat weight/day) を3日間連続皮下注射し、最終の注射後3時間で屠殺し、剔出した副睪脂を用いた。この場合も副睪脂の glucose uptake, ならびに添加 insulin の効果を medium 内のアルブミンの有無などの条件によつてどのような相違が起こるかを観察した。なお対照群としては生理的食塩水 (0.25ml/100g rat weight/day) を皮下注射したラットを用いた。

使用した β -methazone と結晶ブタ insulin (glucagon free) は、それぞれ塩野義製薬株式会社、および小玉株式会社より提供されたものを用いた。

実験結果

1) In vitro の実験

(1) β -methazone, insulin 添加時の副睪脂の glucose uptake, NEFA 放出の変動—medium 内アルブミン存否の影響—

その結果はFig. 1に示す如くである。 β -methazone 水溶液を、0.001 γ , 0.1 γ および10 γ /ml の割合に添加した

Fig. 1. The effect of β -methazone and insulin on glucose uptake by rat adipose tissue in vitro

ときの glucose uptake をみると, medium にアルブミンを含まないときは基礎摂取能 (ブドウ糖のみを含む medium での副腎脂の glucose uptake) と比較して, 決して促進的な傾向はみとめられず, 高濃度ではむしろ抑制されるといえる。さらに insulin と β -methazone の相互作用をみると, 10, 100, 1000 μ U/ml の insulin 単独で示される glucose uptake は, β -methazone 10 γ /ml の添加によつて明らかに抑制された。

これに対して, medium に正常ヒト血清アルブミンを2%の割合に添加したときは, 明らかに異なる結果がえられた。すなわち, β -methazone を medium に添加すると glucose uptake は増加し, しかも β -methazone は insulin の効果を抑制しないばかりか, むしろ促進的に作用する結果を得た。なお, このさいの副腎脂よりの NEFA の放出は, Fig. 2 に示すように β -methazone の添加で著明に促進されたが, 比較的高濃度の insulin の同時添加によつてこの NEFA 放出の促進効果は抑制された。ただ 10 μ U/ml 程度の insulin には, β -methazone 10 γ /ml のもつ NEFA 放出促進効果を抑制する作用がなく, 両者の間に何か NEFA 放出をめぐる量的な拮抗関係がみられるようであつた。

以上のように incubation medium 内のアルブミンの有無によつて, 副腎脂の glucose uptake に対する β -methazone の効果に相違のあることが明らかになった。すなわち medium にアルブミンが存在しない時は, β -methazone には積極的な glucose uptake の促進作用がみとめられない。medium に2%の割合にアルブミンが存在すると β -methazone は glucose uptake を促進する。しかも, この効果が NEFA の放出と密接な関係にあることも明らかにされた。

(2) β -methazone の効果に及ぼす incubation time と medium 内ブドウ糖濃度の影響。

結果は Table 1 に示す如くである。medium 内の

Fig. 2. The effect of β -methazone on NEFA release from rat adipose tissue in vitro

Table 1. The effect of changes of glucose concentration in medium and incubation time upon the glucose uptake by rat adipose tissue with or without albumin

Concentrations of added hormone	Medium		2% albumin				No albumin			
	Incubation times (hrs.)									
			2		4		2		4	
	Glucose in medium (mg/ml)		1	3	1	3	1	3	1	3
Basal glucose uptake			0.37 ±0.04	0.64 ±0.12	0.53 ±0.06	1.08 ±0.09	0.42 ±0.03	0.41 ±0.08	0.33 ±0.02	0.76 ±0.05
Insulin 100 μ U/ml			0.56 ±0.03	1.12 ±0.11	0.95 ±0.11	1.73 ±0.12	0.83 ±0.05	0.81 ±0.10	0.93 ±0.09	1.32 ±0.17
β -methazone 10 γ /ml			0.66 ±0.04	1.28 ±0.14	1.17 ±0.12	1.68 ±0.13	0.14 ±0.03	0.36 ±0.05	0.17 ±0.07	0.59 ±0.06
Insulin 100 μ U/ml + β -methazone 10 γ /ml			0.72 ±0.05	1.10 ±0.09	1.20 ±0.07	1.76 ±0.10	0.66 ±0.11	0.56 ±0.09	0.39 ±0.02	0.94 ±0.11

glucose uptake : mean $\pm$ S.D. (mg/100mg/incubation times)

No. of Exp. = 8

アルブミンの有無によつて、副辜脂の glucose uptake に及ぼす β -methazone の効果は明らかに相違することが明らかになつたが、この相違はただ単に medium 内のアルブミンの有無にのみ関与するものであろうか？他の実験条件によつても影響される可能性が充分に考えられたので、次に、medium 内のブドウ糖濃度を変えたり、incubation time を変化させた場合にどのような影響が出現するかを検討してみることにした。この場合の実験は β -methazone の添加量を $10\gamma/\text{ml}$ 、insulin の添加量を $100\mu\text{U}/\text{ml}$ と一定に行なつた。

medium にアルブミンが存在しないこと、incubation time を2時間と4時間、ブドウ糖濃度を1 mg, 3 mg/ml と変化させても、副辜脂の glucose uptake、および添加 insulin の効果に対して、 β -methazone は決して促進的な作用を示すことなく、むしろ明らかに抑制的であつた。

これに対して、medium にアルブミンを2%の割合に存在させると、incubation time、およびブドウ糖濃度の変化には無関係に、 β -methazone は副辜脂の glucose uptake を促進し、又 insulin 効果をも妨げないことが分かつた。

2) in vivo の実験 β -methazone 投与ラットから剔出した副辜脂の glucose uptake および insulin に対する感受性

Fig. 3. The basal glucose uptake and insulin sensitivity of rat adipose tissue isolated from β -methazone treated rats

結果はFig. 3に示す如くである。ラットに β -methazone を3日間連続皮下注射を行なつた後、剔出した副辜脂を用い、glucose uptake、および insulin $100\mu\text{U}/\text{ml}$ に対する感受性を対照と比較すると同時に、これが medium 内のアルブミンの存否により、いかに影響されるかを検討し次の結果を得た。

β -methazone を in vitro に添加した場合の成績とは異なり、いずれの場合も、 β -methazone 投与ラットから得た副辜脂の insulin に対する感受性は、対照と比較して、明らかな低下をみとめた。しかし basal の glucose uptake には、両群の間に有意の差はみとめられなかつた。

実験結果に対する考察

in vitro に添加した副腎皮質ホルモンが脂肪組織代謝にいかなる影響を及ぼすかについては、Jeanrenaud と Renold (1960)⁶⁾ の報告がある。彼らは medium にアルブミンが存在すると、副腎皮質ホルモン添加により NEFA 放出の増大がみとめられるが、ブドウ糖利用の面には、なんら積極的な作用を及ぼさないと報

告した。しかし、その後の研究で、Leboeuf ら (1962)⁹⁾ は cortisol 30 γ /ml の添加が NEFA の放出を盛んにする一方、脂肪組織の糖の利用がかなり抑制されることを観察した。又、Fain ら (1963)³⁾ も各種の副腎皮質合成ステロイドを使った *in vitro* の実験ではほぼ同様な結果を得たが、それとともに、添加した insulin が、このような副腎皮質合成ステロイドの効果に拮抗作用を有することを明らかにした。また、Weinges ら (1964)¹⁸⁾ は、同じく cortisol 30 γ /ml が NEFA の放出を対照に比し3.5倍も増大させるのに対して、糖の利用面では逆に50%の抑制がみられることと、又 insulin 100 μ U/ml の効果も cortisol によつてほぼ半減されることをみとめた。彼はこの事実をもとにして副腎皮質ホルモンの催糖尿病作用は、肝における糖新生の増大とは無関係に、末梢組織、とくに脂肪組織での糖利用抑制効果に求めるべきことを主張している。

本邦では矮松 (1961)¹⁷⁾ が medium にアルブミンが存在しないという条件下で、副腎脂の glucose uptake に及ぼす insulin の効果が、cortisone の 2.5~25 γ /ml の添加で干渉されることを、また葛谷と森 (1963)⁸⁾ は、cortisone 60 γ /ml を添加したさいの副腎脂の糖利用が、medium 内のブドウ糖濃度の低い場合 (1 mg/ml) には抑制され、高い濃度 (3 mg/ml) になるにしたがつて糖利用面での改善の得られることから、cortisone の作用に対する medium 内のブドウ糖濃度の影響という点に注目している。

また、副腎皮質ホルモンの副腎脂での作用が、incubation time によつてどのように影響されるかについて、Fain ら (1963)³⁾ と Weinges ら (1964)¹⁸⁾ は、少なくとも2時間以内の incubation では、対照との間に差異がみとめられず、4時間以上の incubation によつてはじめて副腎皮質ホルモンの作用が出現すると述べている。

私たちの実験成績からは、副腎皮質合成ステロイドの一つである β -methazone は、*in vitro* での実験条件の相違によつて、副腎脂のブドウ糖利用面に異なる結果のえられることが明らかになった。すなわち medium にアルブミンが2%の割合に存在すると、medium 内のブドウ糖濃度、あるいは incubation time とは無関係に、 β -methazone が副腎脂への glucose uptake をさかんにすること、同時に medium への NEFA の放出が増大することが分かつたのである。この事実は従来の諸家の成績とは全く異なるものといえる。もちろん medium 内へ添加したアルブミン自身にも、副腎脂での glucose uptake を促進する作用があるが、 β -methazone の添加により、glucose uptake はさらに増大することがみとめられた。しかし、medium にアルブミンが存在しないと、矮松¹⁷⁾ が、cortisone で確認したのと同様に β -methazone が副腎脂の glucose uptake を抑制し、同時に添加した insulin 効果をも抑制したのである。

medium 内にアルブミンが存在していれば、副腎脂外への NEFA の放出は可能であるが、このような条件下では、一般に脂肪異化ホルモン (lipolytic hormone、たとえば GH, glucagon, ACTH など) は、副腎脂による glucose uptake を促進することが知られている。副腎皮質ホルモンを除いた、他の脂肪異化ホルモンは、脂肪組織における glucose uptake の増大、ブドウ糖から glycerol への系路の促進、および CO₂ への系路の促進などをもたらすが、この変化の要因は、結局、脂肪組織での NEFA 産生および放出の増加が第一義的なものとされている。いつたい、なぜ NEFA の増大が、脂肪組織での糖代謝の変動をひきおこすかについては不明な点が多いが、現在ではおよそ次のように考えられているといつてよからう。すなわち、脂肪組織での NEFA と glycerol からの脂肪合成は肝臓の場合と同じように、NEFA はまず CoA 誘導体になり、glycerol は α -glycerophosphate になつてからエステル化される。したがつて、いま脂肪の分解が亢進して NEFA の増量がおけると α -glycerophosphate の相対的な不足がおこり、脂肪合成が円滑に進展しなくなる。そこで解糖を盛んにしてこれを補い、一方で酸化を盛んにしてエネルギーを得て NEFA は CoA 誘導体になるのであらうと考えられている。

一方、medium 内にアルブミンが存在しないと、副腎脂からの NEFA の放出が、carrier の欠如のため停止してしまう。この場合脂肪異化ホルモンが脂肪組織の糖代謝にいかなる影響を及ぼすかについては、Verner ら (1962)¹⁶⁾ の興味深い報告がある。すなわち、彼らは、ACTH, adrenaline および noradrenaline が副腎脂の glucose uptake を抑制し、同時に添加された insulin の効果も阻止することを認めた。そしてこのような場合、副腎脂の glucose uptake と組織内に増量する NEFA 量の間に負の相関を認めた。この

ようにして脂肪異化の亢進がおきている状態での glucose uptake は medium 内にアルブミンが高濃度に存在すると促進されるが、アルブミンが存在しないと、かえって抑制されることを示したのである。私たちが β -methazone で観察した成績とほぼ同様である。このような現象がみられる理由については、NEFA が無制限に組織内に蓄積すると、脂酸自身によるか、あるいはその代謝産物による toxic effect が現われ、この効果が glucose uptake を抑制するのではないかという可能性を推定している。

なお、glucagon と GH については、medium にアルブミンが存在しなくても、副腎脂の glucose uptake を促進する働きがみとめられるが、medium にアルブミンが存在すると一層活発におこることが認められている。これは脂肪異化ホルモンに共通な現象として興味深い。

以上のような in vitro の実験では、実験条件の相違によつて、特定物質の作用が、かなり違つて出現することはよく知られているところである。ここで各報告者の実験条件の相違をくわしく検討する余裕はないが、とくに注意を要する点は、medium 内のブドウ糖濃度と、incubation time の相違である。そこで medium 内のアルブミンの有無によつて得られた β -methazone の全く相反する効果が、これらの実験条件で影響されるものか否かについて検討したが、そのような事実は認められなかつた。

一方、in vivo の面からも、副腎皮質ホルモンの脂肪組織代謝におよぼす影響が検討されている。Correa ら (1960)²⁾ は、3.5 日間にわたつて 7 mg の cortisone を投与したラットから剔出した副腎脂の、微量インスリン (20~50 μ U/ml) に対する感受性が、抑制されていることをみとめている。また、Munk ら (1961)¹⁰⁾ (1962)¹¹⁾ は、cortisol 2.5mg を投与後 1 時間半以内に剔出したラット副腎脂の glucose uptake が、対照と比較して抑制されたとしている。本邦では、田辺 (1961)¹⁴⁾ が prednisolone 投与ラットを用いてほぼ同様の結果を得ている。一方、葛谷 (1963)⁷⁾ は、副腎剔出ラットを用いて、屠殺 2 時間前に 2.5mg の cortisone を投与すると血糖上昇の認められること、またこのラットから剔出した副腎脂の C^{14} -glucose から $C^{14}O_2$ の発生、および脂質へのとりこみが、対照に比較して低下することを認めている。これらの成績は、今回私たちが β -methazone を投与したラットの副腎脂について得た実験成績とほぼ同様である。なお、この場合 medium 内のアルブミンの存否によつて、脂肪組織のインスリン感受性になんらの変化がみられなかつたことはまことに興味深いことである。

副腎皮質ホルモンを生体に投与して、糖尿病状態が招来されることはすでによく知られた事実である。臍剔を行なうと、48 時間以内に重篤な代謝性アシドーシスに陥つて死亡するが、予じめ副腎を剔除しておく、lipid mobilization がおこらないでケトーシスが発生しないとされている^{13), 15)}。又、Ashmore (1964)¹⁾ によれば、抗インスリン血清を正常ラットに投与すると、急速な血糖上昇、血中 NEFA の増大がおこるが、予じめ下垂体剔除を行なうと、これらの現象がみられないのに、cortisol の投与を行なつておくと再び、高血糖、高脂血症が認められると報告している。

さてこういった副腎皮質ホルモンを中心とした下垂体副腎系の diabetogenic action はいかなる要因によるものであろうか。また、予め in vivo に副腎皮質ホルモンを投与した後に剔出した脂肪組織の insulin 感受性の低下、あるいは in vitro の実験でみられた medium 内アルブミンの有無により、副腎皮質ホルモンの glucose uptake に相反する効果がみられるという各種の事実がもつ意義は、副腎皮質ホルモンの diabetogenic action とどのような関連性があるのだろうか。

以上の問題は副腎皮質ホルモンの脂肪組織に対する働きを、次のように考えると解決への道が示唆されるように思う。すなわち、副腎皮質ホルモンの脂肪組織代謝に及ぼす影響の第一義的なものは、なんといつてもその脂肪異化作用にあるということと、糖利用面に現われる効果はその二次的な影響によるものだということである。つまり、副腎皮質ホルモンには脂肪組織での糖利用を直接に抑制する作用はなく、この作用はあくまで脂質代謝の変動に起因した二次的な現象として解釈しようというわけである。

以上の観点から、私たちがラットの副腎脂を用いて示した実験成績をもう一度みなおしてみよう。Medium 内にアルブミンが存在しない時の β -methazone の糖利用抑制、抗 insulin 的な効果は、 β -methazone のもつ脂肪異化作用によつて、組織内に NEFA が蓄積し、この結果、糖利用面が抑制されるもので、 β -me-

thazone そのものの直接作用ではないと考えられる。又, medium 内にアルブミンが存在すると medium 中の NEFA の増量が trigger となつて糖利用面が促進されるのではなからうか。一方, in vivo に β -methazone を投与した後に剔出した副腎脂の insulin 感受性の低下は, medium 内のアルブミンの存否に無関係に認められるが, これは β -methazone の投与により, 生体内で lipid mobilization の亢進がおこり, 脂質合成面に強い働きをもつ insulin 作用が発揮されにくくなつたのではないかと考える。しかし, この場合, 投与した β -methazone の metabolite が insulin 阻害作用を示すことの可能性も否定できない。今後さらに十分な検討が必要なものと考ええる。

最近 Randle ら (1964)¹²⁾は, 糖尿病患者の血中 NEFA 値の増大に注目し, このような NEFA の増量するような生体内のメカニズムが, 糖尿病の病因に大きな役割を演じる可能性を glucose fatty acid cycle という概念で説明している。このような脂肪組織代謝の歪みは, ただ単に insulin 欠乏という一つの現象によるものではなく, おそらく下垂体副腎皮質系との関連の上に insulin と抗 insulin 系ホルモン, いわゆる脂肪異化ホルモンとの不均衡が原因しておこるものと考えられる。いずれにしても, このような異常が, 糖尿病の病因につながる可能性が考えられ, まことに興味深い。

総 括

副腎皮質ホルモンの脂肪組織糖代謝に及ぼす作用については, in vitro でも, in vivo でも脂肪組織の糖利用を抑制する作用が報告されている。私たちは, 副腎皮質合成ステロイドである β -methazone が, ラットの副腎丸脂肪組織 (副腎脂) の glucose uptake にどのような作用を及ぼすか, 又, insulin の効果にどのような作用を発揮するかを, in vitro および in vivo の実験で検討したところ, これまでの知見と一部異なる結果が得られた。

(1) 副腎脂の medium にアルブミンが含まれていない場合の glucose uptake は, β -methazone の有無によつて有意の変化はみられないが, insulin 10~1,000 μ U/ml の示す glucose uptake の促進は, β -methazone の添加により明らかに抑制された。

ところが2%のアルブミンを含む medium での glucose uptake は, β -methazone の添加によりかえつて増大し, 同時に medium 内への NEFA の盛んな放出がみられた。又, glucose uptake に及ぼす insulin 効果は, アルブミンの存在しない条件の場合とは異なり β -methazone によつて決して抑制されなかつたが, NEFA の放出については, insulin と拮抗的であつた。なお, アルブミンを含む medium で示された β -methazone の glucose uptake 促進作用は, medium 内のブドウ糖濃度, あるいは incubation の時間の変動によつては, なんら影響をうけなかつた。

(2) 予め, in vivo に β -methazone を投与したのちに剔出したラットの副腎脂について, ブドウ糖基礎摂取能および insulin に対する組織の感受性を, 対照と比較したところ, ブドウ糖基礎摂取能には, 両群の間に有意差を認めなかつたが, insulin に対する感受性では, 実験群に明らかな低下を認めた。

以上の実験成績を基にして副腎皮質ホルモンの脂肪組織代謝に及ぼす働きについて考察し, 糖尿病の発症が insulin と副腎皮質ホルモンを中心とする脂肪異化ホルモンとの imbalance によつてもたらされる可能性について述べた。

この論文の要旨は第38回日本内分泌学会総会で発表した。 β -methazone を提供された塩野義製薬株式会社, glucagon free insulin を提供された小玉株式会社に深甚の謝意を表する。

文 献

- 1) ASHMORE, J. : The effects of glucocorticoids on insulin action, Diabetes, 13 : 349, (1964).
- 2) CORREA, P.R., E. MAGALHAES, and M.E. KRAHL : Response of epididymal adipose tissue to small concentrations of insulin, Proc. Soc. exp. Biol. and Med., 103 : 704, (1960).
- 3) FAIN, J. N., R.O. SCOW and S.S. CHERNICK : Effects of glucocorticoids on metabolism of adipose tissue in

- vitro, J. biol. Chem., 238 : 54, (1963). 4) 後藤由夫 : 副腎と糖代謝, 日内分泌誌, 38 : 571, (1962).
- 5) ITAYA, K. and M. UI : Colorimetric determination of free fatty acids in biological fluids, J. Lipid. Research, 6 : 16, (1965). 6) JEANRENAUD, B. and A.E. RENOLD : Studies on rat adipose tissue in vitro : Effects of adrenal cortical hormones, J. biol. Chem., 235 : 2217, (1960).
- 7) 葛谷覚元 : Cortisone glucose tolerance test (CGTT) の検討, 糖尿病, 6 ; 35, (1963). 8) 葛谷覚元, 森克己 : 脂肪組織代謝に及ぼすホルモンの影響, 日内分泌誌, 40 ; 1272, (1965). 9) LEBOEUF, B., A.E. RENOLD and G.F. CAHILL : Studies on rat adipose tissue in vitro : IX. Further effects of cortisol on glucose metabolism, J. biol. Chem. 237 : 988, (1962).
- 10) MUNK, A. : The effect of cortisol on glucose uptake by rat epididymal fat pads, Endocrinology, 68 : 178, (1961).
- 11) MUNK, A. and S. KOLITZ : Studies on the mode of action of glucocorticoids in rats, Biochim. Biophys. Acta., 57 : 310, (1962). 12) RANDLE, P.J., P.B. GARLAND C.N. HALES and E.A. NEWSHOLME : The glucose fatty acid cycle and diabetes mellitus, Ciba Foundation Colloquia on Endocrinology, 15 : 193, (1964).
- 13) SCOW, R.O., S.S. CHERNICK and B.N. GUARZO : Ketogenic action of pituitary and adrenal hormones in pancreatectomized rats, Diabetes, 8 : 132, (1959).
- 14) 田辺精一 : 白鼠副腎丸脂肪組織の糖質並びに脂質代謝に関する研究, 日内分泌誌, 37 ; 751, (1961).
- 15) URGOITI, E.J., B.A. HOUSSAY and C.T. RIETTI : Hypophyseal and adrenal factors essential for ketoacidosis of pancreatectomized dogs, Diabetes, 12 : 301, (1963). 16) VERNER, J.V., W.G. BLACKARD and F.L. ENGEL : Some factors modifying the actions of hormones on glucose uptake by adipose tissue in vitro, Endocrinology, 70 : 420, (1962).
- 17) 矮松一弥 : 脂肪組織における糖代謝の研究, 日内分泌誌, 37 ; 723, (1961). 18) WEINGES, K.F. and G. LÖFFLER : Der Einfluss von Cortisol auf den Insulineffekt am Fettgewebe in vitro, Klin. Wochenschrift, 42 : 502, (1964).