グルカゴン分泌特性および作用特性の解明

—— 人工膵島によるグルカゴン門脈内注入時の
血糖応答動態の制御論的アプローチ ——

大阪大学医学部内科学第一講座

(指導: 阿部 裕教授)

八 木 稔 人

The Dynamic Property of Glucagon Secretion in Response to Blood Glucose
— Analysis with the aid of theory of control
using an artificial endocrine pancreas —

Toshihito YAGI

First Department of Medicine,
Osaka University Medical School,
Osaka, Japan

(Director: Professor Hiroshi Abe)

The precise dynamic property of glucagon secretion in response to glucose concentration has not yet been elucidated, since in *in vitro* studies using pancreatic islets, the co-existence of pancreatic B cells modifies the mode of glucagon secretion, and in *in vivo* studies, the exogenous insulin administration greatly affects pancreatic A cell function.

In this study, to clarify the dynamic property of glucagon secretion in response to glucose concentration and the ability of glucagon to raise hepatic glucose production, an artificial endocrine pancreas was employed as a research tool. Our originally developed artificial endocrine pancreas prepared the glucagon and/or glucose infusion algorithm as the counterregulatory system.

The principle of glucagon and glucose infusion algorithm is set as the proportional plus derivative modes of action to blood glucose concentration with time delay constant, as follows;

$$\text{Gn. I. R.}(t) = \text{Gp}[\text{BGp} - \text{BG}(t - \tau)] + \text{Gd}[-\Delta\text{BG}(t - \tau)] + \text{Gc}$$

$$\text{G. I. R.}(t) = \text{Cp}[\text{BGp} - \text{BG}(t - \tau)] + \text{Cd}[-\Delta\text{BG}(t - \tau)]$$

where $\text{Gn. I. R.}(t)$ and $\text{G. I. R.}(t)$ are glucagon infusion rate and glucose infusion rate, respectively. BGp is the projected value of blood glucose concentration, and $\text{BG}(t)$ and ΔBG are blood glucose concentrations and the rate of change in blood glucose concentration at time t respectively.

Gp and Gd are coefficients for glucagon infusion, and Cp and Cd are those for glucose infusion. Gc is the constant for basal glucagon supplementation. $\tau(\text{min})$ is the time delay

constant for glucagon and glucose infusion.

In a depancreatized dog, the blood glucose concentration was maintained at the normoglycemic level with intraportal insulin infusion using this artificial endocrine pancreas for at least one hour, then hypoglycemia was induced by iv bolus insulin injection (0.1U/kg). Glucagon was infused intraportally or glucose was infused into the peripheral vein when the counterregulatory system was operated according to each of these algorithm by variously changing the parameters.

1) In the intraportal glucagon infusion algorithm, with the optimal parameters based on proportional plus derivative modes of action with a 10-min time delay ($G_p/G_d/G_c/\tau=0.2/0.4/0.6/10$), both the blood glucose response curves and plasma glucagon profiles simulated those seen in normal dogs. On the other hand, glucagon infusion based only on the proportional action failed to simulate the blood glucose response and plasma glucagon profile of normal dogs.

2) When glucose was infused on the basis of the proportional action with a 20-min time delay ($C_p/C_d/\tau=0.2/0/20$), the insulin-induced hypoglycemia in depancreatized dogs could be restored to normoglycemia in the same manner as is seen in normal dogs.

3) Since the amount of glucagon infused intraportally and the amount of glucose infused for 2 hours to obtain identical blood glucose response curves was 343ng/kg and 237mg/kg respectively, it was revealed that $1\text{ng}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ of intraportal infusion of glucagon might evoke $0.7\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ of hepatic glucose production.

The results of these present experiments indicate that the dynamic property of glucagon secretion is a proportional and derivative mode of glucose concentration, and the mode of action of glucagon on hepatic glucose production is the proportional action with first-order delay.

結 言

膵 α 細胞のグルカゴン分泌特性を血糖値との対応から解析することは従来の生理的あるいは生化学的手法では, in vitro, in vivo いずれの実験系においても共存する膵 β 細胞ないしは外来性に投与されたインスリンの影響⁶⁾のための困難といえる。

著者はすでに人工膵島⁸⁾を用いてインスリン低血糖モデル実験を行ない, 膵 α 細胞のグルカゴン分泌特性を制御論的に解析, 血糖値に対する比例・微分動作の加重和として表現しうる事を報告した¹⁰⁾。しかし, その際のインスリン・グルカゴン注入は経末梢静脈的に行なったものであり, グルカゴンの分泌特性あるいは作用特性の検索は生理的とは考えられない。

そこで, 今回, 人工膵島のインスリンおよびグルカゴン注入アルゴリズムを作動, インスリンおよびグルカゴンを本来の生理的経路である門脈内に注入, 膵全摘糖尿病犬における低血糖モデル実験を行い, その際の低血糖回復曲線, グルカゴン注入パターン, 血漿グルカゴン動態から, 膵 α 細胞のグルカゴン分泌特性, グルカゴン作用特性の解析, 検討を行った。

方 法

1) ベッドサイド型人工膵島のインスリンおよびグルカゴン注入アルゴリズム：

ベッドサイド型人工膵島に組み込まれているインスリン注入アルゴリズム，グルカゴン注入アルゴリズム，ブドウ糖注入アルゴリズムの詳細については既述した^{5) 7) 9)}。

2) インスリン低血糖モデル実験：

雑種犬7匹に膵全摘術を行い，同時に脾静脈末梢よりシリコン・カテーテル（アーガイル・メディカット・カテーテル[®]）を挿入，カテーテル先端部を門脈肝門部分岐部より1cm遠位側に固定し，他端を腹部皮下ポケット内に留置した。術後，少なくとも10日間以上毎朝8-14UのSemilente Insulin[®]（Novo），食後1日2回の4-8UのActrapid Insulin[®]（Novo）の治療を施し，充分摂食し，かつ感染症のない膵全摘糖尿病犬7匹（体重 $9.2 \pm 1.3 \text{ kg mean} \pm \text{SD}$ ）を用いた。門脈内にインスリン・グルカゴンを注入する際には，腹部皮膚ポケットを1cm切開し，シリコン・カテーテルを露出し，注入を行った。

実験18時間前にインスリン注射と摂食を中止した膵全摘糖尿病犬の血糖値を全麻酔下に人工膵島により正常域に維持した後， 0.1 U/kg のActrapid Insulin[®]（Novo）を末梢静脈内にパルス負荷を行ない，低血糖を発症させ，その後の血糖制御を人工膵島の作動下で，インスリン・グルカゴンは門脈内に，ブドウ糖注入は末梢内静脈内に注入して行った。この際のグルカゴン注入アルゴリズム，ブドウ糖注入アルゴリズムの規定パラメータはTable 1に示すごとく設定した。尚，ブドウ糖注入アルゴリズムの血糖制御はすでに報告したごとく，低血糖よりの生理的な血糖回復曲線を再現する比例動作係数（Cp）を0.2，微分動作係数（Cd）を0.4，時間おくれ（ τ ）を20とした。全てのgroupについての実験は無作為に選んだ各群5匹を用いて行った。

foot note

(1) インスリン注入率（Insulin Infusion Rate: I.I.R. ($\mu\text{U} \cdot \text{min}^{-1}$ ））

$$\text{I.I.R.} = \text{Kp} \cdot \text{BG}(t) + \text{Kd} \cdot \Delta \text{BG}(t) + c \cdots \cdots (1)$$

ここで，BG(t)， $\Delta \text{BG}(t)$ はそれぞれ時間tにおける血糖および血糖の変化率，Kp，Kd，Kcはそれぞれ比例動作係数，微分動作係数，基礎インスリン分泌恒数である。なお基礎インスリン注入率B（Basal）は $225 \mu\text{U} \cdot \text{Kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ とした。

(2) グルカゴンおよびブドウ糖注入アルゴリズム：

血糖値に対する比例動作と微分動作の加重和とし，以下のアルゴリズムで表現した。

$$\text{Gn. I. R.}(t) = \text{Gp} [\text{BGp} - \text{BG}(t - \tau)] + \text{Gd} [-\Delta \text{BG}(t - \tau)] + \text{Gc} \cdots \cdots (2)$$

$$\text{G. I. R.}(t) = \text{Cp} [\text{BGp} - \text{BG}(t - \tau)] + \text{Cd} [-\Delta \text{BG}(t - \tau)] \cdots \cdots (3)$$

ここで，Gn. I. R. (t) ($\text{ng} \cdot \text{Kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$)，G. I. R. (t) ($\text{ng} \cdot \text{Kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$)はグルカゴンおよびブドウ糖注入率，BG(t)， $\Delta \text{BG}(t)$ ($\text{mg} \cdot 100 \text{ ml}^{-1}$ ， $\text{mg} \cdot 100 \text{ ml}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$)は時間tにおける血糖値および血糖の変化率，BGp ($\text{mg} \cdot 100 \text{ ml}^{-1}$)は目標血糖値で本実験では $80 \text{ mg} \cdot 100 \text{ ml}^{-1}$ とした。Gp ($\text{ng} \cdot 100 \text{ ml} \cdot \text{Kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{mg}^{-1}$)，Gd ($\text{ng} \cdot 100 \text{ ml} \cdot \text{Kg}^{-1} \cdot \text{mg}^{-1}$)はグルカゴン注入の比例動作係数，微分動作係数，Cp ($100 \text{ ml} \cdot \text{Kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$)，Cd ($100 \text{ ml} \cdot \text{Kg}^{-1}$)はブドウ糖注入の比例動作係数，微分動作係数，Gc ($\text{ng} \cdot \text{Kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$)は基礎グルカゴン分泌恒数， τ [min]はグルカゴン注入の時間遅れとした。またGcは膵全摘糖尿病犬に正常犬と同様の空腹時血漿グルカゴン値を得るため $0.6 \text{ ng} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ とした。

3) 測定方法:

血糖値は、固定化ブドウ糖酸化酵素を用いた人工膵島の小型ブドウ糖センサーにより測定した。グルカゴンは、0分から120分まで10分ごとに採血し、サンプルはトラジロール2000単位を含む氷冷したチューブに採り、4℃以下で血清分離後測定まで-20℃以下で凍結保存した。血漿グルカゴン値(IRG)は30 K抗体を用いた immunoassay 法⁴⁾を用いた。尚、人工膵島に用いたインスリン・グルカゴン溶液は、0.5%のゼラチン (Haemaccel[®]ヘキスト)を添加、それぞれの濃度を80 mU・ml⁻¹; 20 ng・ml⁻¹とした。成績は mean ± SEM で表わし、統計学的な有意差検定には、Student's t test を用いた。

Fig. 1. Mean blood glucose and glucagon response to insulin-induced hypoglycemia in depancreatized dogs under the control of an artificial endocrine pancreas in group 1. Asterisks indicate the significant difference from data of normal dogs.

結 果

1) インスリン低血糖時のグルカゴン注入による血糖回復動態:

正常犬における0.1 U・Kg⁻¹のインスリン静脈内負荷時の血糖回復曲線はFig 1の点線で示したごとく、負荷後25±2分後に最低血糖値48±3 mg・100 ml⁻¹を示し、以後徐々に回復、75±5分

後に目標血糖値の $80 \text{ mg} \cdot 100 \text{ ml}^{-1}$ に達した。この場合の血漿グルカゴン値は頂値 $286 \pm 66 \text{ pg} \cdot \text{ml}^{-1}$ を示した。また、脾全摘糖尿病犬にインスリン負荷を行なった場合 (group 5), インスリン負荷後 37 ± 5 分後に最低血糖値 $22 \pm 3 \text{ mg} \cdot 100 \text{ ml}^{-1}$ を示し, 負荷後120分に $39 \pm 4 \text{ mg} \cdot 100 \text{ ml}^{-1}$ であり, 前値に回復しなかった。

脾全摘糖尿病犬にグルカゴンあるいはブドウ糖を注入した場合の各群のグルカゴンおよびブドウ糖注入アルゴリズムの各々のパラメータを Table 1 に示した。Table 2 に各 group における低血糖発症時の血糖回復曲線の最低血糖値, 最低血糖値に達する時間, 目標血糖値までの回復時間, さらに2時間あたりのグルカゴンあるいはブドウ糖注入量を示した。

Table 1. Control Parameters Selected in the Experiments

Group	Parameters in Glucagon Infusion Algorithm				Parameters in Glucose Infusion Algorithm		
	Gp	Gd	Gc	τ	Gp	Gd	τ
	$(\text{ng} \cdot 100 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{mg}^{-1})$	$(\text{ng} \cdot 100 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{mg}^{-1})$	$(\text{ng} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1})$	(min)	$(100 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1})$	$(100 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1})$	(min)
1	0.2	0	0.6	10	—	—	—
2	0.4	0	0.6	10	—	—	—
3	0.2	0.4	0.6	10	—	—	—
4	—	—	—	—	0.2	0	20
5	0	0	0	—	—	—	—

Table 2. Blood Glucose Response and Amount of Glucagon or Glucose Infusion for 2hrs Following iv Insulin Injection to Depancreatized dogs Controlled by the Artificial Endocrine Pancreas System (n=5 in each group)

Group	Nadir of blood glucose $(\text{mg} \cdot 100 \text{ ml}^{-1})$	Time elapsed to reach nadir blood glucose (min)	Time elapsed to recover to BGp (min)	Glucagon amount infused $(\text{ng} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot 2 \text{ hr}^{-1})$	Glucose amount infused $(\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot 2 \text{ hr}^{-1})$
Normal dogs	48 ± 3	25 ± 2	75 ± 5	—	—
1	51 ± 8	25 ± 4	120^*	693 ± 80	—
2	61 ± 7	27 ± 3	$45 \pm 5^*$	388 ± 21	—
3	49 ± 7	24 ± 5	66 ± 7	343 ± 51	—
4	48 ± 1	27 ± 1	78 ± 5	—	237 ± 19
5	$22 \pm 3^*$	$37 \pm 5^*$	120^*	—	—

Mean $\pm$ SEM are shown. Asterisks indicate the significant difference ($p < 0.01$) from data of 5 normal dogs.

group 1 は時間遅れを10分とし、比例動作のみで注入した場合 ($G_p/G_d/G_c/\tau=0.2/0/0.6/10$) であり、その際の血糖応答曲線、グルカゴン注入パターン、血漿グルカゴン動態の平均値を Fig 1 に示した。この場合、血糖降下に従い、徐々にグルカゴンが注入される結果、最低血糖値は $51 \pm 8 \text{ mg} \cdot 100 \text{ ml}^{-1}$ を示したが、80分、110分、120分の血糖値は正常犬の場合に比し有意に低値であり、目標血糖値へ回復するまでに要した時間は120分以上であり、血糖回復は遷延した。また、血漿グルカゴン値は10分以降徐々に上昇し、40分後に頂値 $225 \pm 50 \text{ pg} \cdot \text{ml}^{-1}$ を示し、正常犬にみるグルカゴン動態と異にした。

group 2 すなわち比例動作のみで注入を行なうが、その係数 G_p を0.4と group 1 に比して大きくした場合 ($G_p/G_d/G_c/\tau=0.4/0/0.6/10$)、(Fig・2)，グルカゴンが早期より、降下した血糖値に応じて注入されるため血糖回復曲線は 27 ± 3 分後に最低血糖値 $61 \pm 7 \text{ mg} \cdot 100 \text{ ml}^{-1}$ を示し、目標血糖値への回復も 45 ± 5 分と有意に早期に認められ、正常犬の血糖回復曲線を再現しえなかった。この際血漿グルカゴン値は頂値 $302 \pm 67 \text{ pg} \cdot \text{ml}^{-1}$ と正常犬のそれに比しやや高値を示した。group 1, 2 のグルカゴン注入量は2時間あたりそれぞれ $693 \pm 80 \text{ ng} \cdot \text{Kg}^{-1}$, $388 \pm 21 \text{ ng} \cdot \text{Kg}^{-1}$ であった。

Fig. 2. Mean blood glucose and glucagon response to insulin-induced hypoglycemia in depancreatized dogs under the control of an artificial endocrine pancreas in group 2. Asterisks indicate the significant difference from data of normal dogs.

Fig. 3. Mean blood glucose and glucagon response to insulin-induced hypoglycemia in depancreatized dogs under the control of an artificial endocrine pancreas in group 3.

group 3, すなわち比例動作に微分動作を加味して注入した場合 ($G_p/G_a/G_c/\tau=0.2/0.4/0.6/10$), の成績を Fig. 3 に示した。この際の血糖応答曲線は, 最低血糖値 $49 \pm 7 \text{ mg} \cdot 100 \text{ ml}^{-1}$ 最低血糖値に至る時間は 24 ± 5 分であり, 目標血糖値に復する時間は 66 ± 7 分と, いずれも正常犬の反応と有意差を認めず, 正常犬の血糖回復曲線を再現しえた。また血漿グルカゴン値も40分後に頂値 $291 \pm 102 \text{ pg} \cdot \text{ml}^{-1}$ を示し, 正常犬の場合と比較して有意差を認めなかった。この際のグルカゴン注入量は2時間あたり $343 \pm 51 \text{ ng} \cdot \text{Kg}^{-1}$ であった。

2) インスリン低血糖時のブドウ糖注入による血糖回復動態:

group 4, すなわちブドウ糖注入を20分の時間遅れで血糖値に対する比例動作によりブドウ糖注入をした場合 ($C_p/C_d/\tau=0.2/0/20$), 最低血糖値 $48 \pm 1 \text{ mg} \cdot 100 \text{ ml}^{-1}$, 最低血糖値に至る時間 27 ± 1 分, 目標血糖値に回復する時間 78 ± 5 分であり, 正常犬の血糖回復曲線と有意差を認めなかった。この際のブドウ糖注入量は $237 \pm 19 \text{ mg} \cdot \text{Kg}^{-1}$ であった。

Fig. 4. Blood glucose response and the mean glucose or glucagon infusion patterns with an artificial endocrine pancreas in response to iv insulin injection in each group of depancreatized dogs.

考 察

膵 α 細胞の血糖値に対するグルカゴン分泌機構については、現時点では膵 α 細胞のみを単離して生理的な実験を行なうことが不可能であるため、本格的な解明がなされていない。

著者らはすでに人工膵島を research tool として応用し、膵全摘糖尿病犬を用い、従来の生理・生化学的手法とは異なる制御論的アプローチにより膵 α 細胞のグルカゴン分泌の動特性の解明を試み、血糖値に対するグルカゴン分泌特性は「比例・微分動作」、グルカゴン作用特性は「一次遅れ反応」であることを示唆してきた。しかし、その際のインスリン・グルカゴン両ホルモン注入は末梢静脈に注入したため、生理的とはいえ、より生理的条件下における検討が必要と考えられた。そこで、本実験では生理的経路である門脈内にインスリン・グルカゴンを注入し、血糖値に対するグルカゴン分泌特性を追求した。

今回、グルカゴン注入アルゴリズムの基礎注入率を、グルカゴン末梢静脈内注入時の $0.4 \text{ ng} \cdot \text{Kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ に比し、肝における崩壊を考慮し $0.6 \text{ ng} \cdot \text{Kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ と大とした。この注入率は、ソマトスタチンを用いて検討した Cherrington²⁾ らの基礎注入量 $0.65 \text{ ng} \cdot \text{Kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ と同程度であり、今回の実験結果においても、負荷前の血漿グルカゴン値は正常犬のそれと比較して有意差を認めなかったことから考え妥当と考えられた。

グルカゴン注入アルゴリズム作動のためのパラメータの選択についてまず simulation studyを試みた。すなわち比例動作係数 (G_p) を0.1から0.5まで0.1ずつ変換した場合、いずれの場合も正常犬と同様の血糖応答が得られたと仮定し、simulationを行ない、グルカゴン注入量を求めると $G_p = 0.1$ では注入量が過少となり、一方 $G_p = 0.5$ では注入量が過大となる。これらの事実に基づき、今回の実験における比例動作係数を0.2, 0.4とした。一方、微分動作係数 (G_b) については、 G_b を1より大とした場合、血糖測定誤差による影響が大となるため $0 < G_d < 1$ の範囲とし、本実験においては $G_d = 0.4$ を採用した。

まず、グルカゴン注入率を血糖値の低さのみに規定して行なった場合、比例動作係数が小の場合 ($G_p = 0.2$: group 1), 血糖値は負荷後120分を経過しても負荷前値に回復せず、また80分, 110分, 120分の血糖値は正常犬に比し、有意に低値を認め、低血糖よりの血糖回復は遷延した。また血漿グルカゴン値も正常犬に比し低い傾向を示した。比例動作係数を大きくした場合 ($G_p = 0.4$: group 2), 最低血糖値も負荷後27 $\pm$ 3分後に $61 \pm 7 \text{ mg} \cdot 100 \text{ ml}^{-1}$ を示したにすぎず、目標血糖値への回復時間も45 $\pm$ 5分と正常犬の血糖応答とは異なった動態を示した。

そこで、比例動作係数を0.2, 微分動作係数を0.4とし、血糖値に対する比例・微分動作によりグルカゴン注入を行なったところ、血糖応答曲線は、最低血糖値 $49 \pm 7 \text{ mg} \cdot 100 \text{ ml}^{-1}$, 最低血糖値に至る時間 24 ± 5 分、目標血糖値に復する時間 66 ± 7 分といずれの指標をとっても正常犬と有意差のない血糖応答を示した。この際の血漿グルカゴン動態においても頂値、パターン共に正常犬のそれに一致した。以上の結果、膵 α 細胞は血糖の低さのみならず、血糖の降下率をも認識し反応、この事実は制御理論的にみて血糖値の比例・微分動作であることを充分に示唆した。

ところで、counter-regulatory hormone については、今回測定はおこなっていないが、本実験にて用いた膵全摘糖尿病犬はグルカゴンのみが欠除したモデルと考えられ、Group 5の成績に示すごとく、グルカゴンを注入しない場合、低血糖よりの回復は著明に遷延している。したがって、低血糖よりの回復にはグルカゴンが最も重要な役割をはたしていると考えられる。事実、このことは Gerich⁴⁾ も低血糖よりの回復にはやはりグルカゴンが主たる役割をはたすことを証明している。

すでに報告したグルカゴン末梢静脈内注入時の成績を、今回の門脈内注入時のそれと比較検討すると、血糖応答、末梢グルカゴン動態を再現する場合、末梢静脈内注入時、門脈内注入時いずれの場合もグルカゴン注入アルゴリズムのパラメータは同一であった。しかし、その際のグルカゴン注入量は末梢静脈内注入時 $250 \text{ ng} \cdot \text{Kg}^{-1} \cdot 2 \text{ hr}^{-1}$ であったのに対し、門脈内注入時には $343 \text{ ng} \cdot \text{Kg}^{-1} \cdot 2 \text{ hr}^{-1}$ と約1.4倍量を要した。またブドウ糖注入による血糖応答再現時との比較では、グルカゴン注入率 $1 \text{ ng} \cdot \text{Kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ に対応する肝よりのブドウ糖放出率は、末梢静脈内注入時 $1 \text{ mg} \cdot \text{Kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$, 門脈内注入時 $0.7 \text{ mg} \cdot \text{Kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ となった。これらの事実は、肝における分解が考えられ、肝でのグルカゴンの除去率が58%との報告⁴⁾と軌を一にした。

今回の門脈内注入実験で、group 1, 2, 3それぞれ2時間あたりのグルカゴン注入量は、それぞれ 693 ± 80 , 388 ± 21 , $343 \pm 25 \text{ ng} \cdot \text{Kg}^{-1}$ であり、正常犬の血漿グルカゴン動態を再現しえた group 3 がもっとも少量であった。また、この各group間の注入量の差異は末梢静脈内注入時に比してより顕著であった。この事実は、微分動作に基づくグルカゴン分泌が、肝ブドウ糖放出に重要であることを示唆しており、Cherringtonらによる肝よりの糖放出率は灌流グルカゴン濃度の絶対値に依存するのではなく、グルカゴン濃度の上昇率にも依存するという報告¹⁾と軌を一にするものと考えられた。

また、この際グルカゴン注入時 (group 3) とブドウ糖注入時 (group 4) の成績の比較検討からグルカゴンの肝での作用特性の把握が可能となる。すなわちブドウ糖注入では比例動作のみで生理的血糖応答を得ることができたのに対し、グルカゴン注入では比例動作のみならず微分動作が必要であり、また注入までの時間遅れがブドウ糖注入の場合では20分であるのに対し、グルカゴン注入では10分であったことから、グルカゴン作用特性は、制御理論的にみかけ上10分の時間遅れを伴った一次遅れ反応であると考えられた。

以上、今回のインスリン・グルカゴンを共に門脈内に注入し、生理的条件下での検討において“膵 α 細胞のグルカゴン分泌特性は血糖値に対する比例かつ微分動作に規制されている”とする末梢静脈内グルカゴン注入時の成績を支持することが出来た。本実験で示された比例・微分動作は、制御理論的には、今後起りうる動態に対してあらかじめ対応しようとするための重要な動作であり、重篤な低血糖発症防止という迅速な生体反応にとってきわめて好都合であると考えられた。

従来の生理・生化学的手法では生体の臓器機能の解明が困難な場合、生体機能をモデル化し、そのモデルを用いた生理的条件下での反応を計測し、さらにその結果からそのモデルの適否を評価すると共に生体機能を追求していく制御論的手法は、複雑な生体機能解明への有力な武器を提供するものと考えられた。

結 語

人工膵島を research tool として応用、膵全摘糖尿病犬を用いたインスリン低血糖モデル実験を行なった。この際人工膵島のグルカゴン注入アルゴリズムの注入規定パラメータを種々変換し、グルカゴンを門脈内に注入、その際の血糖応答曲線、グルカゴン注入パターン、血漿グルカゴン動態から膵 α 細胞のグルカゴン分泌特性の解明の制御論的アプローチを試みた。さらにグルカゴン注入時とブドウ糖注入時の成績を対比することによりグルカゴンの作用特性の解明を試み、以下の結果を得た。

1) 膵全摘糖尿病犬において、インスリン低血糖時、門脈内にグルカゴンを血糖値に対する比例、かつ微分動作で注入することにより、正常犬と同様の血糖回復曲線、血漿グルカゴン動態を再現することができた。

2) ブドウ糖注入にて低血糖回復曲線を再現する場合、血糖値の比例動作の注入で充分であり、その際のブドウ糖注入の時間遅れは20分であった。この際、グルカゴン門脈注入量とブドウ糖注入量との関係から、グルカゴン $1 \text{ ng} \cdot \text{Kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ の注入量は、肝より $0.7 \text{ mg} \cdot \text{Kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ のブドウ糖放出をもたらすものと考えられた。

以上、膵 α 細胞のグルカゴン分泌特性はインスリンと同様、“比例・微分動作”である事をみとめ、肝に対するグルカゴン作用特性は“時間遅れを伴った一次遅れの比例動作”であることを認めた。

稿を終るにあたり、御指導および御校閲をいただいた大阪大学医学部第一内科阿部裕教授に深謝いたしますと共に、終始有益な御助言、御助力をいただいた同医学部第一内科七里元亮講師、河盛隆造博士に感謝いたします。

文 献

- 1) Cherrington, A.D., Williams, P.E., Shulman, G.I., Lacy, W.W.: Differential time course of glucagon's effect on glycogenolysis and gluconeogenesis in the conscious dog. *Diabetes*, 30: 180–187, 1981.
- 2) Cherrington, A.D., Lacy, W.W., Williams, P.E. and Steiner, K.E.: Failure of somatostatin to modify effect of glucagon on carbohydrate metabolism in the dog. *A.J. Physiol.* 244 (Endocrinol. Metab. 7): E596–E602, 1983.
- 3) Faloon, G.R. and Unger, R.H.: Glucagon, 314–330, ED. by Jaffe, B.M. and Behrman, H.R.: Method of radioimmunoassay. Academic Press, New York, 1974.
- 4) Gerich, J., Cryer, P. and Rizza, R.: Hormonal mechanisms in acute glucose counterregulation; the relative roles of glucagon, epinephrine, norepinephrine, growth hormone and cortisol. *Metabolism*, 29: 1164–1175, 1980.
- 5) Jaspan, J.B., Huen, A.H.J., Morley, C.G., Moosa, A.R., Rubenstein, A.H.: The role of the liver in glucagon metabolism. *J. Clin. Invest.*, 60: 421–428, 1977.
- 6) 河盛隆造, 七里元亮, 野村 誠, 阿部 裕, 奥山哲哉, 吉田政司: 過酸化水素電極を用いた glucose sensor の開発——ベッドサイド型人工膵島への応用——医用電子と生体工学, 18: 420–425, 1980.
- 7) Raskin, R.B., Fujita, Y. and Unger, R.H.: Effect of insulin-glucose infusion on plasma glucagon levels in fasting diabetics and non-diabetics. *J. Clin. Invest.*, 56: 1132–1140, 1975.
- 8) 笹井智令: 人工膵島システム開発のための counterregulatory system——ブドウ糖およびグルカゴン注入アルゴリズムの作成——日本内分泌学会誌, 59: 273–276, 1983.
- 9) 七里元亮, 河盛隆造, 鮎谷佳和, 村田貞史, 菊池幹雄, 山崎義光, 森島豊彦, 野村 誠, 東堂龍平, 清水靖久, 繁田幸男, 阿部 裕: 人工膵β細胞による糖尿病患者の血糖制御, 糖尿病, 22: 551–558, 1979.
- 10) 七里元亮, 山崎義光, 河盛隆造, 森島豊彦, 野村 誠, 八木稔人, 菊池幹雄, 阿部 裕: ブドウ糖注入プログラムを付加した人工膵島の開発——ブドウ糖注入プログラムの妥当性の検討——糖尿病, 23: 47–55, 1980.
- 11) 八木稔人, 笹井智令, 山崎義光, 伯井信美, 朝川信之, 河盛隆造, 阿部 裕: グルカゴンの分泌特性および作用特性解明の制御論的アプローチ——人工膵島の応用——糖尿病, 26: 1025–1031, 1983.
- 12) Yamasaki, Y., Shichiri, M., Kawamori, R., Goriya, Y., Sasai, T., Morishima, T., Nomura, M., Tohdo, R. and Abe, H.: Counterregulatory system in an artificial endocrine pancreas — glucose infusion algorithm — *Artificial Organ*, 3: 365–370, 1979. (受付日: 59.5.22)