

膽汁酸ノ組織糖原質ニ及ボス影響

(第1報告)

(第41回岡山醫學會總會ニテ報告)

岡山醫科大學病理學教室(指導 田部教授)

近 森 茂 明

内 容 目 次

第1章 緒 論	第3節 葡萄糖投與家兎ニ於ケル糖原質所見
第2章 實驗方法	第4節 「ヒヨール」酸及ビ葡萄糖投與家兎ニ於ケル糖原質所見
第3章 實驗成績	第4章 總括及ビ考案
第1節 「ヒヨール」酸注射家兎ニ於ケル糖原質所見	第5章 結 論
第2節 生理的食鹽水注射家兎ニ於ケル糖原質所見	文 獻

第 1 章 緒 論

膽汁酸ハ肝臟ニテ生成セラレ、膽汁中ニ蛋白ノ成分タル「グリコロール」又ハ蛋白成分タル「チヌチン」ノ誘導體「タウリン」ト抱合シテ存在シ、所謂腸肝循環ヲナシテ脂肪ノ消化作用及ビ吸收ニ與ツテカアルコトハ一般ニ認ムル所ナリ。然ルニ他ノ生理的作用ニ至リテハ最近マデ不明ナリキ。1927年御前氏ハ「ヒヨール」酸、「デゾオキシヒヨール」酸ヲ飢餓家兎ニ注入シテ血糖ノ下降スルヲ認メ、更ニ之等膽汁酸ハ葡萄糖ヲ注入ニヨリテ惹起セル家兎過血糖ヲ降下セシメ、尿糖排出ヲモ減弱セシムル事ヲ發見セリ。氏ハ之等ノ事實ヨリシテ膽汁酸ハ「アドレナリン」ノ如ク炭水化物新陳代謝ノ化學的調節作用ニ關與スルモノニ非ザルカト考ヘ家兎「アドレナリン」過血糖ニ及ボス膽汁酸ノ影響ヲ檢シタルニ、之ヲモ低下セシムル事ヲ認メタリ。之ニ依リテ副腎ノ「アドレナリン」分泌ト膽汁酸トノ關係ヲ究ムルタメ多數ノ家兎ニ膽汁酸ヲ注入シ副腎ノ「アドレナリン」含有量ヲ檢シテ、之ガ著シク減少スルヲ認メ、膽汁酸ハ副腎ノ「アドレナリン」分泌ヲ抑制シテ、「アドレナリン」ト膽汁酸トハ互ニ拮抗的ニ作用シテ炭水化物新陳代謝ヲ調節スルモノナルコトヲ主唱セリ

之ニ依リテ氏ハ更ニ飢餓家兎及ビ葡萄糖投與ニヨリテ過血糖ヲ惹起シタルモノニ膽汁酸ヲ注入シテ肝臟及ビ筋肉ノ糖原質ヲ檢シテ、肝臟ニ於テハ著シキ糖原質ノ増加スルヲ認メ筋肉ニ於テモ一般ニ多少増加ノ傾向アルヲ認メタリ。之ニヨリテ膽汁酸ハ體內殊ニ肝臟ニ於ケル糖原質ノ生成ヲ促シ、「アドレナリン」ト共ニ炭水化物新陳代謝化學的調節作用ニ對シ密接ナル關係ヲ有スル事ヲ認メタリ。同年偶然ニモ Adlersberg氏及ビ Röth氏ハ肝臟ノ機能檢査ヲ行フニ際シ、「ヒヨール」酸ノ誘導體タル「デヒドロヒヨール」酸ヲ家兎ニ注入シテ飢餓血糖及ビ葡萄糖過血糖ヲ低下セシムルコトヲ認メタリ。其後御前氏ノ認メタル膽汁酸ノ血糖

降下作用ハ村上, 多久, 岡村鼎次, 畠山諸氏ニヨリテ確證セラルルニ至レリ. 村上氏ハ家兔ノ1側副腎ヲ摘出シテ血糖ノ下降スルト同時ニ肝臟膽汁酸ノ増加スルヲ認メ, 1側ノ副腎摘出ニヨリテ招來セル血糖ノ著シキ降下ハ血中ノ「アドレナリン」含有量減少シ之ト拮抗作用アル膽汁酸分泌ガ肝臟ニ於テ増加スルタメナリト説明セリ. 岡村氏ハ家兔ニ膽囊瘻ヲ作りテ肝臟汁ヲ體外ニ排泄セシメテ體內膽汁酸ノ損失ヲ來サシメ, 血糖及ビ副腎ノ「アドレナリン」含有量ヲ檢シ, 血糖ノ次第ニ上昇スルヲ認メ, 副腎ノ「アドレナリン」含有量増加セルヲ見タリ. 又膽囊瘻ヲ以テ膽汁酸ノ損失ヲ來ソツアル家兔ニ膽汁酸ヲ再ビ投與シテ其損失ヲ補ヘバ血糖ハ再ビ下降シタリ. 之ニ反シ實驗的鬱積黃疸ヲ起サシメテ體內膽汁酸ノ過剰ヲ招來セシメタル家兔ノ血糖ハ降下シ, 副腎ノ「アドレナリン」含有量ハ一般ニ減少スルコトヲ認メタリ. 勿論家兔ニ膽汁酸ノ經口の投與ヲ行ヘバ實驗的黃疸ニ於ケルガ如ク「アドレナリン」含有量ノ減少スルコトヲ認メタリ.

之ニヨリテ體內膽汁酸ノ増減ハ副腎「アドレナリン」分泌ノ強弱ヲ來タシテ膽汁酸ト「アドレナリン」トハ互ニ拮抗的ニ作用シテ血糖ヲ昇降セシメ, 炭水化物新陳代謝調節作用ニ重要ナル意義ヲ有スルコトヲ認メタリ.

最近 Horsters 及ビ Rothmann 兩氏ハ御前氏等ノ實驗ヲ追試シテ之ヲ證明シ, 膽汁酸ハ糖尿病患者ノ飢餓及ビ食物攝取後ノ血糖ヲ著シク低下セシメ「インシュリン」ノ血糖降下作用ト同程度ニシテ體內耐糖力ヲ良好ナラシムルモノナルコトヲ認メタリ. 併シナガラ Horsters 氏ハ肝臟摘出犬ノ過血糖及ビ糖尿ハ膽汁酸ヲ投與スルモ餘リ變化ヲ及ボサザル御前氏ノ實驗ヲ根據トシ糖尿病患者ニ對スル膽汁酸ノ作用機轉ハ膽汁酸ガ機能不完全ナル肝臟ヲ刺戟シテ再ビ其機能ヲ回復セシムルモノナラント推論セリ.

1929年畠山氏ハ膽汁酸「ヒヨール」酸, 「デゾオキシヒヨール」酸ヲ家兔ニ注入シテ其瓦斯代謝ヲ檢シ R. Q. ヲ測定シタル飢餓並ニ葡萄糖過血糖家兔共ニ低下セルヲ認メテ炭水化物新陳代謝ニ於ケル葡萄糖ノ分解ヲ抑制シ糖原生成ヲ促進スルニヨルト説明セルモ脂肪蛋白ニ關スル影響ニ關シテハ之ヲ論ゼザリキ.

依ツテ余ハ果シテ膽汁酸ガ體內糖原生成ニ關與スルモノナリヤ又如何ナル範圍ニ糖原生成ニ與ルカ即チ各臟器並ニ組織殊ニ肝臟, 腎臟, 筋肉ニ於ケル糖原生成ハ膽汁酸ニヨリ左右セラルルヤ否ヤヲ檢セント欲シ本實驗ヲ企テタリ.

第 2 章 實 驗 方 法

實驗動物トシテハ家兔ヲ用ヒ, 豫メ 10 乃至 15 時間飢餓状態ニオキタル後左記ノ 4 實驗列ニ分チ, 膽汁酸ヲ與ヘタル場合ト與ヘザル場合ニ於ケル肝臟, 筋肉(大腿)及ビ腎臟ノ糖原質ヲ組織學的ニ檢査セリ.

第 1 實驗列

1%「ヒヨール」酸曹達液ヲ體重 1 kg ニツキ 1 cc ノ割合ニテ皮下ニ注射ス.

第 2 實驗列

生理的食鹽水ヲ體重 1 kg ニツキ 1 cc ノ割合ニテ皮下ニ注射ス.

第 3 實驗列

20% 葡萄糖液ヲ體重 1 kg ニツキ 50 cc ノ割合ニ經口的ニ與フ.

第 4 實驗列

1%「ヒヨール」酸曹達液ヲ體重 1 kg ニツキ 1 cc ノ割合ニ皮下注射ヲ行ヒ, 直ニ 20% 葡萄糖液ヲ體重 1 kg

ニツキ 50cc ノ割合ニ經口的ニ與フ。

上述ノ操作ヲ行ヒタル後、各列ノ動物ハ1時間、2時間、3時間及ビ4時間ヲ經テ脫血致死セシメ、直ニ組織ヲ純「アルコール」ニ固定シ、「ツエロイデン」包埋、切片作製、Best 氏糖原質染色ヲ施シテ検査セリ。

第3章 實驗成績

第1節 「ヒヨール」酸注射家兎ニ於ケル糖原質所見

第 1 表

例 號	動物 番號	體 重 (g)	性	注射セル1% 「ヒヨール」酸 曹達ノ量 (cc)	注 射 後 屠殺迄ノ時間	糖 原 質 所 見		
						肝 臟	筋 肉	腎 臟
1	1	2650	♂	2.7	1 時間	卅	+	++
2	2	2500	♂	2.5	1 時間	卅	++	++
3	3	3000	♂	3.0	2 時間	卅	+	卅
4	4	2500	♀	2.5	2 時間	卅	+	卅
5	5	2600	♀	2.6	3 時間	卅	+	卅
6	6	2400	♀	2.4	3 時間	卅	++	卅
7	7	2540	♂	2.5	4 時間	卅	+	+
8	8	2360	♂	2.4	4 時間	卅	++	+

(符號ノ説明) — 糖原質ヲ認メズ ± 極メテ僅ニ存在ス + 散在性ニ認メラル
 ++ 中等度ヲ示ス 卅 高度ニ出現 卅 極メテ高度ニ出現
 卅 最高度ニ出現

總括的所見

肝臟

糖原質ノ出現極メテ顯著ニシテ細顆粒狀ヲ呈シ肝細胞内ニ緻密ニ充滿シ小葉全般ニ亙リテ彌蔓性ニ認メラル、此所見ハ注射後1時間目ノモノニ比シテ3乃至4時間ヲ經過シタル例ニ於テ殊ニ高度ナリ。

筋肉

糖原質ハ極メテ微細ナル顆粒ヲ呈シテ認メラル、其程度ニハ時間的關係ヲ認メズ。

腎臟

糖原質ハ乳嚙部乳嚙管及ビ大集合管ノ上皮ニ出現ス、2乃至3時間目ニ増加シ4時間目ニハ減少セリ。尙ホ一般髓質ニ於ケル集合管上皮ニモ屢々糖原質顆粒ヲ證明ス。

第 2 節 生理的食鹽水注射家兎ニ於ケル糖原質所見

第 2 表

例 號	動物 番號	體 重 (g)	性	注射セル生理 的食鹽水ノ量 (cc)	注 射 後 屠殺迄ノ時間	糖 原 質 所 見		
						肝 臟	筋 肉	腎 臟
1	9	1600	♂	1.6	1 時間	+	++	+
2	10	1670	♀	1.7	1 時間	+++	+	+
3	11	1750	♀	1.8	2 時間	+++	±	++
4	12	1710	♂	1.7	2 時間	-	+	+
5	13	1920	♂	1.9	3 時間	++	±	+
6	14	1950	♂	2.0	3 時間	++	±	++
7	15	2000	♀	2.0	4 時間	+	+	±
8	16	1850	♀	1.9	4 時間	++	+	+

總括的所見

肝臟

糖原質ハ小葉ノ一部分ニ僅ニ現ハルモノ多シ、全然認メザル例アリ、時間的ニ差違ヲ認メズ。

筋肉

微量ニ存在スルモノ多シ、第 1 實驗列ニ於ケル所見ト比較スルニ差違ヲ認ムル能ハズ。

腎臟

糖原質ハ乳嘴管及ビ集合管上皮ニ輕微ニ認メラル。

第 3 節 葡萄糖投與家兎ニ於ケル糖原質所見

第 3 表

例 號	動物 番號	體 重 (g)	性	投與セル20% 葡萄糖ノ量 (cc)	投 與 後 屠殺迄ノ時間	糖 原 質 所 見		
						肝 臟	筋 肉	腎 臟
1	17	1830	♀	90	1 時間	+++	++	+
2	18	1600	♀	80	1 時間	+	++	±
3	19	1580	♂	80	2 時間	+++	+	±
4	20	1550	♀	80	2 時間	++	+	++
5	21	1650	♀	80	3 時間	++	+	±
6	22	1650	♀	80	3 時間	++	+	++
7	23	1570	♀	80	4 時間	+++	++	±
8	24	1500	♂	75	4 時間	++	+	±

總括的所見

肝臟

糖原質ハ中等度ニ現ハルル例アレドモ多クハ僅少ナリ。時間的關係ヲ認メズ。

筋肉

糖原質出現程度ナルモノ多シ。時間的ニ異動ヲ認メズ。

腎臟

乳嚢管上皮ニ於テ僅少ナル糖原質ヲ認ム。集合管ニアリテハ存在スル例アリ。存在セザル例アリテ一定セズ。出現程度ニ時間的關係ヲ認ムル能ハズ。

第4節 「ヒヨール」酸及ビ葡萄糖投與家兔ニ於ケル糖原質所見

第 4 表

例 號	動物 番號	體 重 (g)	性	注射セル1% 「ヒヨール」酸 曹達ノ量 (cc)	投與セル20% 葡萄糖ノ量 (cc)	注 射 後 屠殺迄ノ時間	糖 原 質 所 見		
							肝 臟	筋 肉	腎 臟
1	25	1760	♀	1.8	90	1 時間	###	+	+
2	26	1890	♀	1.9	95	1 時間	###	++	+
3	27	1600	♀	1.6	80	2 時間	###	++	±
4	28	1870	♀	1.9	95	2 時間	###	+	++
5	29	1820	♂	1.8	90	3 時間	###	+	##
6	30	2335	♀	2.3	117	3 時間	###	++	##
7	31	1830	♂	1.8	90	4 時間	###	++	##
8	32	1845	♀	1.8	90	4 時間	###	+	++

總括的所見

肝臟

總テノ例ニ於テ糖原質ハ極メテ高度ニ出現セリ。小葉全般ニ互リ肝細胞内ニ緻密ニ充滿シ大顆粒狀ヲ呈スルモノ多シ。

筋肉

各例何レモ糖原質ヲ證明スレドモ時間的ニ異動ヲ明カニスルヲ得ズ。第3實驗列ニ於ケル所見ト大差ナシ。

腎臟

乳嚢管上皮ニ糖原質ヲ證明ス。1時間及ビ2時間目ノ例ニテハ輕度ナレドモ、3時間及ビ4時間目ノ例ニ於テハ甚ダ多量ニ現ハル。集合管上皮ニモ稍々著シク存在ス。2時間以後ノ例ニ

テハ潤管，Henle 氏脚上皮ニ出現セリ，此部ニ於テハ主トシテ管腔中ニ突出セル核上部ニ集合シテ著明ニ現ハル，曲細尿管及ビ絨毛體ニハ糖原質ヲ證明セズ。

第 4 章 總括及ビ考案

肝臓ハ單ニ生理的食鹽水ヲ注射セシ場合ニハ少量ノ糖原質ヲ有スルニ過ギザルニ反シ「ヒヨール」酸ヲ與ヘタル場合ハ1時間後ニ於テ既ニ肝細胞内ニ顯著ナル糖原質ノ出現ヲ示シ，3乃至4時間後ニハ著シク増加セリ。

此關係ハ葡萄糖ヲ投與セル家兔ニ於テモ同様ニシテ，「ヒヨール」酸ヲ投與セル場合ハ投與セザル場合ニ比シテ肝細胞ニ於ケル糖原質出現ノ度極メテ著シク而モ1時間後ニ於テ既ニ4時間後ニ於ケルト殆ド同程度ニ多量ニ現ハル，又肝臓糖原質ノ所在ヲ觀察スルニ總テノ例ニ於テ，肝細胞原形質ニ存在シ核内ニ之ヲ認メズ，又細胞外ニモ證明セズ。

由ツテ此所ニ認メラルル糖原質ハ總テ肝細胞内ニ於テ生成セラレタルモノト見ルヲ得ベク，前述ノ所見ニ徴シテ「ヒヨール」酸ハ肝臓ニ於ケル糖原質生成ヲ著シク増強促進スル作用ヲ有スルモノナリト謂フヲ得ベシ。尙ホ右實驗ニ於テ肝臓ニ於ケル糖原質ノ増加ガ「ヒヨール」酸投與後3時間乃至4時間目ニ著シキハ，御前氏等ノ認メタル血糖降下作用出現時ト時間的ニ略ボ一致スル所ニシテ「ヒヨール」酸ニヨル血糖降下現象ト肝臓ニ於ケル糖原質増加トノ間ニ密接ナル關係ノ存在スベキヲ窺知セシムルニ足レリ。

筋肉ニ於ケル糖原質出現ノ程度ハ「ヒヨール」酸ヲ投與セル例ト投與セザル例トノ間ニ著シキ差違ヲ認ムルコト能ハズ。

家兔腎臓ハ生理的ニ乳嘴部ニ於テ糖原質ヲ認ムルコトハ既ニ知ラレタリ。余ノ實驗ニ於テ「ヒヨール」酸ヲ投與シタル場合ハ投與セザル場合ニ比較シテ乳嘴管上皮ニ於テ糖原質ノ出現顯著ニシテ殊ニ3時間後ニ於テ最モ増加セリ，而シテ葡萄糖投與竝ニ「ヒヨール」酸注射ヲ行ヘル場合ハ腎臓ニ於ケル糖原質ハ殊ニ多量ニ認メラレ，且2時間以後ニ於テハ潤管及ビHenle 氏脚上皮ニモ著明ニ現ハル，曲細尿管ニハ陰性ナリ。即チ「ヒヨール」酸ハ腎上皮ニ於ケル糖原質生成ヲ増強スル作用ヲ有スルコト明カナリ。

第 5 章 結 論

1. 飢餓及ビ葡萄糖過血糖家兔ニ「ヒヨール」酸皮下投與ヲ行ヘバ肝臓ニ於ケル糖原質ノ著シキ増加ヲ來タス。
2. 「ヒヨール」酸投與ニヨリテ家兔腎管上皮ノ糖原質ハ増加ヲ來タス，殊ニ葡萄糖過血糖家兔ニ於テ其影響高度ナリ。

3. 筋肉糖原質ハ「ヒヨール」酸投與ニヨリテ影響ヲ受ケズ。
4. 之ニヨリテ膽汁酸タル「ヒヨール」酸ハ體內糖原質ノ生成ヲ促進シ炭水化物新陳代謝ト密接ナル關係アルコトヲ認ム。

擧筆スルニ當リ、終始御懇篤ナル御指導ヲ賜ヒ且御校閲ノ勞ヲ辱ウシタル恩師田部教授、清水教授ニ滿腔ノ謝意ヲ表ス。(5. 6. 20. 受稿)

主 要 文 獻

- 1) 御前慶造, *Jl. Bioch.* 8, 235, 1927.
- 2) *Adlersberg, D. u. Röth, E.*, *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.* 121, 131, 1927.
- 3) 村上鼎, *岡山醫學會雜誌*, 40, S. 771, 1928.
- 4) 岡村鼎次, *Jl. Bioch.* 9, 271, u. 445, 1928.
- 5) 多久愛次郎, *Jl. Bioch.* 9, 299, 1928.
- 6) 畠山柘一, *Jl. Bioch.* 8, 371, u. 381, 1928.
- 7) 畠山柘一, *Jl. Bioch.* 11, 273, 1929.
- 8) 片瀬淡, *日本病理學會雜誌*, 第8卷, 大正8年.
- 9) *Horsters, H. u. Rothmann*, *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.* 142, 261, 1929.

Kurze Inhaltsangabe.

Über den Einfluss der Gallensäure auf die Glykogenbildung in Geweben.

Von

Shigeaki Chikamori.

Aus dem pathologischen Institut Okayama

(Vorstand : Prof. Dr. H. Tanabe.)

Eingegangen am 30. Juni 1930.

Durch die Untersuchungen von Misaki, Murakami, Hatakeyama, Taku und Okamura wurde gezeigt, dass die Gallensäure zum Haushalt des Kohlehydratstoffwechsels in inniger Beziehung steht und im Kohlehydratstoffwechsel als reglierender Faktor eine grosse Rolle spielt, indem sie gegen das Adrenalin antagonistisch wirkt. Dabei hat Misaki bemerkt, dass der Glykogengehalt der Leber von nüchternen und experimentell durch Zufuhr von Traubenzucker erzeugten hyperglykämischen Kaninchen durch Zufuhr der Gallensäure gesteigert wird.

Aus den oben erwähnten Grund habe ich den Glykogengehalt der verschiedenen Organen und Geweben bzw. der Leber, des Muskels und der Niere von nüchternen Kaninchen in verschiedenen Zeiten nach Zufuhr der Gallensäure mit oder ohne Zucker histologisch untersucht, um zu sehen, wie die Glykogenbildung in verschiedenen Organen und Geweben bei Zufuhr der Gallensäure sich stattfindet und in welcher Zeit nach Gallensäurezufuhr das Glykogen am meisten gebildet wird. Aus den Resultaten können folgende Schlussfolgerungen gezogen werden.

Die subkutane Zufuhr der Cholsäure führt bei nüchternen und experimentell hyperglykämischen Kaninchen die deutliche Vermehrung des Glykogens in der Leber herbei. Dabei vermehrt sich das Glykogen auch in den Nierenepithelien und besonders erheblich bei experimentell hyperglykämischen Kaninchen. Im Muskel wird der Glykogengehalt durch Zufuhr der Cholsäure nicht beeinflusst. Im allgemeinen wird die Glykogenbildung in der Leber und der Niere am 3.—4. Stunde nach Zufuhr der Cholsäure am stärksten gefördert.

Aus den Daten kommt es zum Schluss, dass die Cholsäure die Glykogenbildung der Leber und der Niere fördert und zum Haushalt des Kohlehydratstoffwechsels in innigem Zusammenhang steht. *(Autoreferat.)*

