

ラット硬変肝切除後の Insulin 受容体の研究

岡山大学第1外科(指導:折田薫三教授)

成 広 朗

A EXPERIMENTAL STUDY OF INSULIN RECEPTOR FOLLOWING PARTIAL HEPATECTOMY IN THE RATS WITH CIRRHOTIC LIVER

Akira NARIHIRO

First Department of Surgery, Okayama University Medical School

(Director: Prof. Kunzo Orita)

硬変肝切除後早期に予想される、肝に対するインスリン作用の低下の機序を検討するために、ラット正常肝および硬変肝切除後早期のインスリンレセプターおよびインスリン分泌能の変動を検討した。その結果、正常肝切除後には insulinogenic index の上昇が12~48時間でみられた。一方インスリン特異結合能は24時間で低下し、48時間で回復傾向にあった。硬変肝切除後には insulinogenic index は24時間で正常肝切除後ほど上昇しなかった。一方インスリン特異結合能は正常肝切除群より低下し、48時間でも回復がみられなかった。以上の結果より、硬変肝切除時には正常肝切除時に比べ、インスリン感受性の低下があり、またインスリン分泌能の低下も疑われた。

索引用語: 肝硬変, 肝切除, インスリンレセプター, インスリン分泌能

結 言

肝癌に対する積極的な肝切除が最近増加してきた。しかし肝硬変症を合併する肝癌に対する肝切除後には、肝不全におちいりやすく、肝再生も遅延するといわれている¹⁾。正常肝切除後には energy charge level の一過性の低下があるも、hepatotrophic factor が円滑に働らき、ミトコンドリア機能が十分に機能すれば、広範囲肝切除でも十分耐えられ、順調な肝再生がなされると報告されている²⁾。インスリン、グルカゴンの hepatotrophic factor としての作用については、数多くの報告がなされてきた^{3)~6)}。したがって硬変肝切除後にみられる肝再生の遅延の1つの原因として、肝に対するインスリン作用の低下が考えられる。これにはインスリン分泌の低下、インスリン感受性の低下などが考えられる。インスリンは肝細胞膜のレセプターと結合して作用を発現し、レセプターとの結合能が低下すると、インスリン感受性の低下をきたすといわれている⁹⁾。そこでラット正常肝および硬変肝切除後早期のインスリンレセプターの変動を検討した。また経静

脈的糖負荷試験(以下 IVGTT)を施行し、膵よりの追加分泌能も検討した。

対象および方法

1) 実験動物

正常群は Sprague-Dawley 系の雄性ラットで生後約9週齢、体重300g前後のものを使用した。硬変肝群は同系の雄性ラットで生後6週齢のものに、phenobarbital sodium 0.5g/100ml を飲料水に混じ、1週後より四塩化炭素とオリーブ油を1:1に混じたものを1ml/kg 週2回10週皮下注して作製し、最終注射後10日前後に使用した。肝切除は Higgin and Anderson 法¹⁰⁾により、約70%の肝切除を施行した。また対照群として、開腹後肝の manipulation を施行した。術前は自由摂食、術後は絶食とし、術後12, 24, 48時間後に各項目につき検討した。また12時間群については術前の食事の影響をみるために、術前12時間絶食群も検討した。

2) 肝40,000g 沈渣の調整

Cuatre Casas¹¹⁾¹²⁾、原¹³⁾の方法に準じ、以下の方法で行った。ラットをエーテル麻酔下に開腹し、下大静脈または門脈より採血後、十分脱血し、門脈より生食にて肝内の血液を十分除去し、肝を摘出した。次に肝

1gあたり5mlの0.25M sucrose内に肝を細切し、Polytron PT-10にて90秒間高速ホモジナイズした。このホモジネートを600g 10分間にて核分画を除去、12,000g 30分にてミトコンドリア分画を除去、40,000g 40分遠沈後、この沈渣を50mM Tris-HCl buffer (pH 7.4)にて2度洗浄し、ガラスホモジナイザーにて同bufferと穏和にホモジナイズした。その後使用するまで-80℃にて保存した。なおこれらすべての過程は4℃の条件で行った。またこのようにして得られた肝40,000g沈渣の蛋白濃度の定量はLowry法¹⁴⁾で測定した。

3) ¹²⁵I-インスリンの調整

¹²⁵I-インスリンはNew England Nuclear社製 porcine-monoiodinated insulin (比活性~100 μ Ci/ μ g)をSephadex G-75 chromatographyで精製したものをを用いた。この精製¹²⁵I-インスリンはtrichloroacetic acid (以下TCA)沈殿法にて、97%以上が沈渣にみられ、radioreceptor assayに使用可能であることを確認した。

4) インスリン特異的結合能の測定

① ¹²⁵I-インスリン (0.2ng) 0.1ml, ②肝40,000g沈渣 (500 μ g) 0.1ml, ③標準インスリン=monocomponent actrapid insulin (0~10⁴ng/ml) 0.1mlおよび④緩衝液=0.5%牛アルブミンを加えた50mM Tris-HCl buffer (pH 7.4) 0.1mlの全量0.4mlを4℃, 24時間incubationした。結合インスリンと遊離インスリンの分離はポリエチレングリコール法によった。すなわち0.4mlのincubation mixtureに25% polyethyleneglycol 1ml, 0.15%牛 γ グロブリンを加えた100mM sodium phosphate buffer (pH 7.6) 0.6mlを加え、3,000rpm, 30分間冷却遠沈し、その沈渣の放射活性を測定した。標準インスリン10⁴ng/ml時の結合能を非特異結合能とし、特異結合能は総結合能から非特異結合能を引いて求めた。また各標準インスリン濃度におけるインスリン特異結合能を求め、結合曲線、Scatchard plotをとった。なおこの4℃, 24時間のincubation中におけるインスリン分解活性はほとんどなかった(図1)。

5) インスリン分解活性の測定

インスリン特異結合能測定時と同じincubation mixtureを37℃, 30分間incubationした後、10% TCA 0.6mlを加え、氷上に10分間放置後、3,000rpm, 30分間冷却遠沈し、この上清の放射活性を求めた(図2)。

6) IVGTT

図1 Insulin binding assay

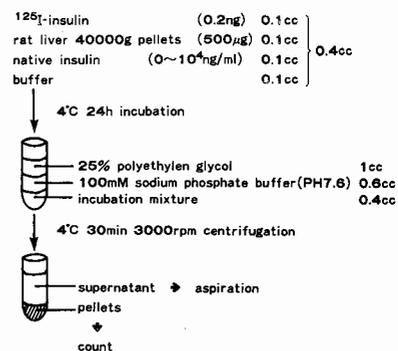
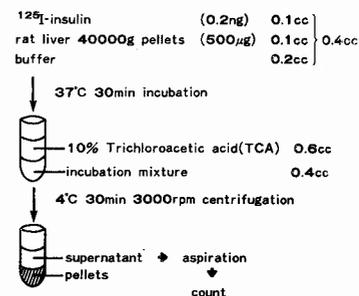


図2 Insulin degradation assay



1g/kgのIVGTTを施行し、負荷前および負荷10分後の血糖値(BS)、血中immunoreactive insulin(以下IRI)を測定し、insulinogenic index (Δ IRI/ Δ BS/10分)を求めた。また24時間群については血糖曲線および血糖下降勾配(K値)を求めた。なお負荷前の採血は大腸静脈より、負荷後は下大静脈より行った。また12時間群は術前12時間絶食とした。

7) そのほか

硬変肝ラットの肝にHematoxin-Eosin染色(以下HE染色)を行い、組織学的に検討した。血糖はglucose oxidase法、IRIはradio immunoassayによる2抗体法、血中immunoreactive glucagon(以下IRG)はOAL-123腫グルカゴン特異抗体を用いたradio immunoassayによる2抗体法にて測定した。

成績

1) 12時間群における術前絶食群と飽食群の検討

① 血糖値：硬変肝対照群において、絶食群が飽食群に比べ有意の低値($p < 0.01$)を示した。

② IRI値：正常肝対照群において、絶食群が飽食群に比べ有意の低値($p < 0.05$)を示した。

③ インスリン特異結合能および分解活性：絶食群

表1 12時間群における術前絶食群と飽食群の検討

			血糖値 mg/dl	IRI 値 μU/ml	インスリン特異結合能 %	インスリン分解活性 %
正常群	対照群	絶	128.8±11.1 (6)	11.7± 3.9 (6)	34.1±4.9 (10)	28.1±3.7 (10)
		飽	139.3±12.7 (10)	32.5±18.0 (10)	32.5±5.3 (8)	27.3±3.2 (8)
	肝切除群	絶	113.2± 8.2 (6)	16.8± 5.8 (6)	31.2±3.0 (8)	20.4±3.6 (8)
		飽	123.4±14.6 (13)	23.0±10.3 (13)	28.6±3.8 (9)	18.2±3.5 (9)
硬変肝群	対照群	絶	106.8±15.7 (4)	15.4±11.4 (4)	26.1±1.4 (4)	16.5±5.0 (4)
		飽	139.8±10.9 (6)	29.4±13.1 (6)	26.7±0.7 (3)	18.4±0.8 (3)
	肝切除群	絶	88.3±20.7 (4)	13.5± 4.8 (4)	28.3±2.7 (7)	16.5±2.7 (7)
		飽	106.8±15.7 (6)	15.4±11.4 (8)	26.1±1.4 (4)	16.2±5.4 (4)

()内はn数 * P<0.05 ** P<0.01 絶食群 VS 飽食群

と飽食群の間に差をみとめなかった。

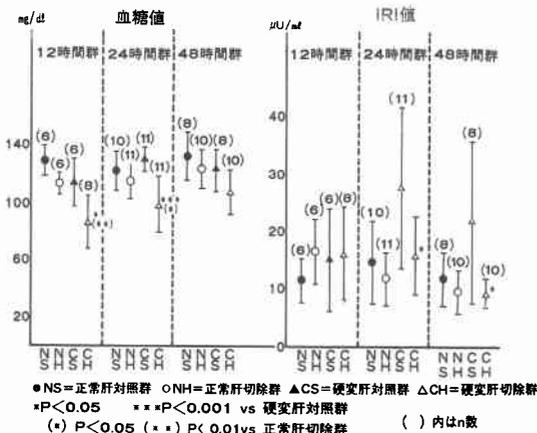
以上の結果より、術前の食事の影響をできるだけ少なくするために、術前12時間絶食群を12時間群とした(表1)。

2) 基礎血糖値, IRI 値 (下大静脈血)

硬変肝対照群は正常肝対照群に比べ、血糖値では差をみとめなかったが、IRI 値では24, 48時間で有意の高値(p<0.05)を示した。正常肝切除群は正常肝対照群に比べ、血糖値, IRI 値とも差をみとめなかった。硬変肝切除群は硬変肝対照群に比べ、12, 24時間において血糖値の有意の低下(p<0.05, p<0.001), 24, 48時間においてIRI 値の有意の低下(p<0.05)を示した。また硬変肝切除群は正常肝切除群に比べ、12, 24時間において血糖値の有意の低下(p<0.01, p<0.05)を示したが、IRI 値は差をみとめなかった(図3)。

3) 基礎 IRG 値 (下大静脈血)

図3 正常肝および硬変肝切除後の基礎血糖値 IRI 値の変動

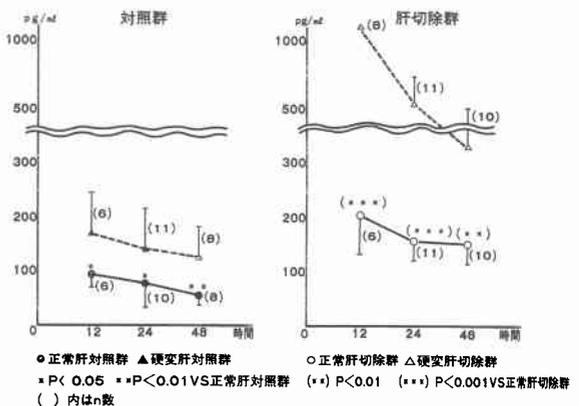


●NS=正常肝対照群 ○NH=正常肝切除群 ▲CS=硬変肝対照群 △CH=硬変肝切除群
*P<0.05 **P<0.001 vs 硬変肝対照群
(*) P<0.05 (***) P<0.01vs 正常肝切除群 ()内はn数

硬変肝対照群は正常肝対照群に比べ、各群で有意の高値(p<0.05~p<0.01)を示した。正常肝切除群も正常肝対照群に比べ、各群で有意の高値(p<0.001)を示した。硬変肝切除群は硬変肝対照群、正常肝切除群に比べ、さらに有意の高値(p<0.01~p<0.001)を示した(図4)。

4) 24時間群における下大静脈血と門脈血のIRI 値

図4 正常肝および硬変肝切除後の基礎 IRG 値の変動



●正常肝対照群 ▲硬変肝対照群 ○正常肝切除群 △硬変肝切除群
*P<0.05 **P<0.01VS正常肝対照群 (***) P<0.001VS正常肝切除群
()内はn数

表2 24時間群におけるIRI 値の下大静脈血と門脈血の比較

		μU/ml	
		下大静脈	門脈
正常群	対照群	14.8± 7.2 (10)	35.9±21.8 (6)
	肝切除群	12.0± 4.7 (11)	24.5±16.1 (5)
硬変肝群	対照群	27.7±14.3 (11)	17.6± 7.2 (4)
	肝切除群	16.1± 7.0 (11)	16.6± 7.2 (5)

()内はn数 * P<0.05 下大静脈 VS 門脈

正常肝対照群および肝切除群において、門脈血 IRI 値は下大静脈血 IRI 値に比べ、有意に ($p < 0.05$) 高値を示した。一方硬変肝対照群および肝切除群において、門脈血 IRI 値と下大静脈血 IRI 値は差をみとめなかった。下大静脈血では硬変肝切除群は硬変肝対照群に比べ低値を示したが、正常肝切除群は正常肝対照群と差をみとめなかった。一方門脈血では正常肝、硬変肝ともに対照群と肝切除群との間に差をみとめなかった (表 2)。

5) インスリン特異結合能

硬変肝対照群は正常肝対照群に比べ、各群で有意の低値 ($p < 0.01 \sim p < 0.001$) を示した。正常肝切除群は正常肝対照群に比べ、24時間で有意の低値 ($p < 0.001$) を示したが、48時間で回復傾向を示した。硬変肝切除群は硬変肝対照群に比べ、24、48時間で有意の低値 ($p < 0.01$) を示した。また硬変肝切除群は正常肝切除群に比べ、各群で低値傾向を示したが、とくに48時間では回復傾向なく、有意の低値 ($p < 0.01$) を示した。

24時間における正常肝切除群のインスリン特異結合

図 5 正常肝および硬変肝切除後のインスリン結合能の変動

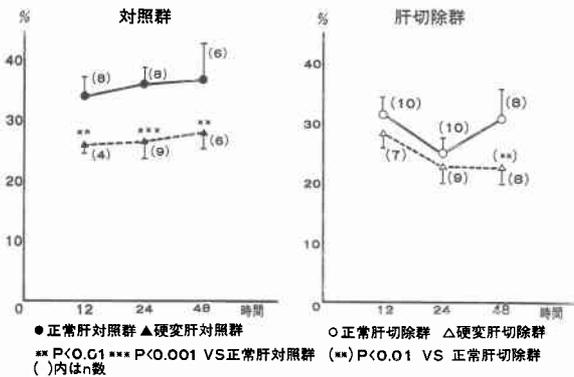
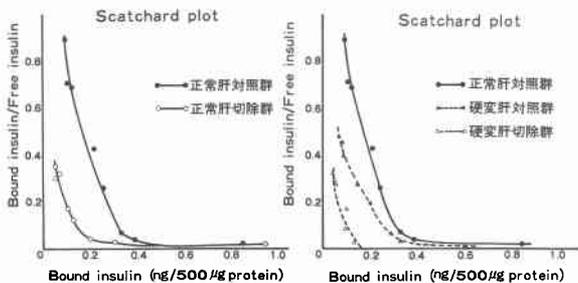


図 6 正常肝および硬変肝切除24時間後の insulin binding assay



能の低下を Scatchard plot でみると、この低下はレセプター数の低下よりも、低親和性の低下によるものと思われた。一方正常肝対照群に対する硬変肝対照群の低下はレセプター数の低下のためであり、親和性の変化はないと考えられた。また硬変肝切除群ではさらにレセプター数の低下がみられた (図 5, 6)。

6) インスリン分解活性

インスリン分解活性はインスリン特異結合能の変動とほぼ類似した動きを示した。硬変肝対照群は正常肝対照群に比べ、各群で有意の低値 ($p < 0.001$) を示した。正常肝切除群は正常肝対照群に比べ、12, 24時間で有意の低値 ($p < 0.001$) を示した。硬変肝切除群は

図 7 正常肝および硬変肝切除後のインスリン分解活性の変動

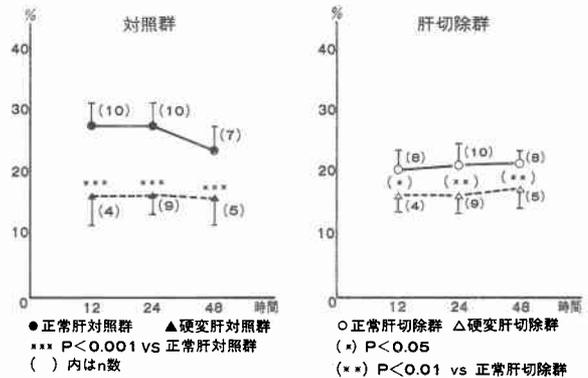
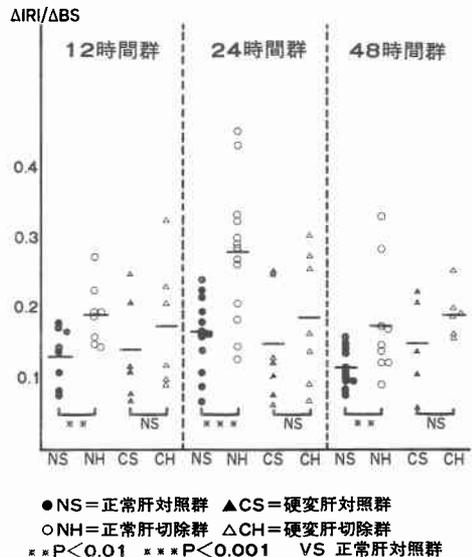


図 8 正常肝および硬変肝切除後の Δ IRI/ Δ BS (IVGTT 10分値) の変動



硬変肝対照群と差をみとめなかった。また硬変肝切除群は正常肝切除群に比べ、各群で有意の低値 ($p < 0.05 \sim p < 0.01$) を示した (図7)。

7) insulinogenic index ($\Delta IRI/\Delta BS$ 10分)

硬変肝対照群は正常肝対照群に比べ、各群で差をみとめなかった。正常肝切除群は正常肝対照群に比べ、各群で有意の高値 ($p < 0.01 \sim p < 0.001$) を示した。硬変肝切除群は硬変肝対照群に比べ、各群で差をみとめなかった。また硬変肝切除群は正常肝切除群に比べ、24時間で低値傾向を示した (図8)。

8) 24時間群における IVGTT 血糖曲線と血糖下降勾配 (K値)

血糖曲線において硬変肝対照群および肝切除群は正常肝対照群および肝切除群に比べ、初期の高血糖を呈し、耐糖能低下を疑わせた。一方K値は各群において有意差をみとめなかった。しかし正常肝対照群に比べ、硬変肝対照群、正常肝切除群、硬変肝切除群は高値傾向を示した (図9, 表3)。

9) 硬変肝の組織学的変化

図9 IVGTT による24時間群の血糖曲線

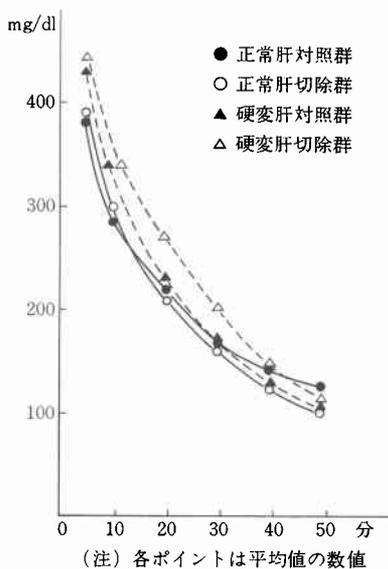


表3 正常肝および硬変肝切除24時間後の血糖下降勾配 (K値)

	正常群	硬変肝群
対照群	2.49 ± 0.58 (6)	3.15 ± 0.98 (9)
肝切除群	2.87 ± 0.21 (7)	3.05 ± 0.79 (5)

() 内はn数

図10 四塩化炭素硬変肝の組織像
偽小葉を形成した肝硬変像を呈す。HE染色 (×50)

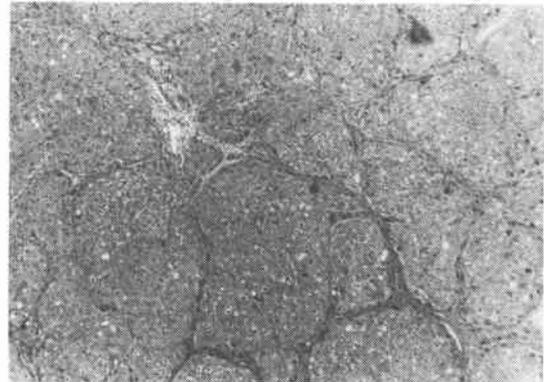


図10のごとく偽小葉を形成した肝硬変像がみられた。

考 察

正常肝切除後早期における末梢血および門脈血の血糖値, IRI 値, IRG 値の変動については数多くの報告がある^{3)4)15)~18)}。一般に末梢血では、肝切除群は対照群に比べ、血糖値の低下, IRI 値の低下, IRG 値の上昇が報告されてきた³⁾⁴⁾¹⁵⁾¹⁶⁾。一方門脈血では、IRI 値の上昇の報告もみられる¹⁷⁾¹⁸⁾。今回の成績では末梢血の血糖値, IRI 値に差をみとめなかった。一方 IRG 値は肝切除群において高値を示した。また門脈血の IRI 値でも、肝切除群と対照群の間に差をみとめなかった。これらの差は絶食条件などによると思われる。

肝硬変患者では一般に高 IRI, 高 IRG 血症がみられる¹⁹⁾²⁰⁾。今回の成績でも、硬変肝対照群は正常肝対照群に比べ、末梢血の IRI 値および IRG 値の上昇を示した。

硬変肝切除後早期の血糖値, IRI 値, IRG 値の報告はあまりみられない。今回の末梢血の成績では、硬変肝切除群は硬変肝対照群に比べ、血糖値, IRI 値の低下, IRG 値の上昇を示した。また硬変肝切除群は正常肝切除群に比べ、血糖値の低下, IRG 値の上昇を示したが、IRI 値は差をみとめなかった。一方門脈血の IRI 値では、硬変肝切除群は硬変肝対照群および正常肝切除群と差をみとめなかった。

ところで血中レベルのホルモンの値は必ずしもホルモンの作用を反映しないといわれている。ホルモンは細胞膜のレセプターに結合した後、作用を発現し、結合能の低下があれば、ホルモンの感受性が低下している状態である⁹⁾。したがってホルモンの作用を検討す

るのに、レセプターとの関連が注目される。そこで今回はとくにインスリンレセプターの変動を検討した。

正常肝切除後早期のインスリンレセプターの変動に関しては、Leffert³⁾⁻⁶⁾、Pezzino²¹⁾の報告がある。両者ともインスリン特異結合能の上昇を報告しているが、前者はレセプター数の増加、後者は分解活性の低下によるとしている。今回の成績では正常肝切除群は対照群に比べ、24時間で低下したが、48時間で回復傾向を示した。この違いはレセプターの材料、レセプターアッセイの条件、絶食条件などの差によるものかもしれない。

インスリンレセプターは肝細胞、脂肪細胞などの target cell のほかに、赤血球、単球などにもみられ、これらは関連した動きをするといわれている²²⁾。また肝細胞については、一般に純化肝細胞膜または単離肝細胞が使用されている。今回使用した肝40,000g 沈渣は肝細胞膜を多く含む分画といわれ¹¹⁾¹²⁾、レセプターの変動を十分反映するとして使用した。無処置ラットでは、0.5mg 蛋白あたり35%前後の特異結合能が存在し、非特異結合は総結合の10~15%以下、50%最大結合を示すインスリン濃度は5~10ng/mlであった。これらの成績は原納らの単離ラット肝細胞の報告²²⁾、原の部分的に純化された可容化インスリンレセプターの成績¹³⁾と差をみとめなかった。

次にレセプターアッセイの条件であるが、今回の実験系ではインスリン分解活性が低く、また結合インスリンの解離も遅い4℃、24時間の incubation にて行った。この条件ではインスリン分解活性はほとんど無視できた。Leffert³⁾⁻⁶⁾、Pezzino²¹⁾の報告は純化肝細胞膜を使用し、30℃、23℃の incubation にて行われている。Leffert の1975年~1979年にわたる報告³⁾⁻⁶⁾をみると、少しずつ成績が異っており、また分解活性については検討されていない。一方 Pezzino の報告²¹⁾では、肝切除群の対照群に比べてのインスリン結合能の上昇は分解活性の低下のためであり、分解活性をおさえる bacitracin を用いると、差をみとめていない。今回のインスリン分解活性の成績でも、正常肝切除群は対照群に比べ、低値を示した。

ところでインスリンレセプターの変動を考える場合、レセプターの数と親和性を考慮する必要がある。数の変動は主として細胞が曝されているインスリン濃度そのものに影響され、肥満のような高インスリン血症が存在する場合には、レセプター数の減少がみられる (down regulation)。しかし肝疾患 (ラットの急性

肝障害モデル²³⁾、肝硬変患者²⁴⁾²⁵⁾) でみられるレセプター数の低下は必ずしも down regulation と関係していないと報告されている²³⁾⁻²⁵⁾。一方親和性の変化は十分明らかとなっていないが、Draznin²⁶⁾は単離肝細胞を用いた実験で、細胞内 ATP の減少により、肝細胞のインスリン特異結合能および分解活性は低下し、結合能低下は親和性の低下によると報告している。今回の正常肝切除後におけるインスリン特異結合能の低下を Scatchard plot でみると、レセプター数の低下よりも、低親和性の低下と考えられた。家兎正常肝切除後24時間でみられる energy charge の低下 (細胞内 ATP の低下)は48時間で回復するといわれている²⁾が、今回のラット正常肝切除後にみられたインスリン特異結合能の変動と類似した。

肝硬変患者では高 IRI 血症にもかかわらず、耐糖能低下の状態にあり、インスリン感受性の低下もこの一因とされている¹⁹⁾²⁰⁾。肝硬変患者のインスリンレセプターについては単球、赤血球の報告²⁴⁾²⁵⁾があるが、主としてレセプター数の低下によるとされている。今回の実験でも硬変肝対照群は正常肝対照群に比べ、低値を示した。Scatchard plot の検討でも、この低下はレセプター数の低下によるものと思われた。しかし門脈血 IRI 値の差は両群でみとめられず、レセプター数の低下と down regulation の関係は明らかでなかった。

硬変肝切除後のインスリン特異結合能の変動をみると、硬変肝対照群および正常肝切除群よりさらに低下し、とくに48時間では正常肝切除群にみられた回復傾向がみられなかった。Scatchard plot による検討では、硬変肝対照群よりさらにレセプター数の低下がみとめられた。これらの結果より、硬変肝切除群は正常肝切除群に比べ、インスリン感受性の低下があり、また低下が遷延し、肝再生の遅延、耐糖能障害を起しやすいうち状態にあるといえる。

ところでインスリンの分解機構には種々の酵素の関与が示唆されているが、最近ではインスリン分解活性の大部分は cytosol 分画に存在しているといわれている²⁷⁾²⁸⁾。しかし肝細胞膜面にもインスリン分解系があり、レセプターに結合するインスリン量を細胞膜レベルで調節している可能性も報告されている²⁷⁾²⁸⁾。また Terris ら²⁹⁾は細胞膜へのインスリン結合がインスリン分解の基質となる可能性を報告している。今回の実験では肝40,000g 沈渣分画によるインスリン分解活性も検討したが、インスリン特異結合能とほぼ同様な動きを示し、細胞膜におけるレセプターと分解系の何

らかの関係を示唆した。

次に正常肝および硬変肝切除後におけるインスリン分泌能、耐糖能をみるために、IVGTTを施行した。正常肝切除群は正常肝対照群に比べ、insulinogenic indexは12~48時間で高値を示した。一方K値も24時間で、肝切除群は対照群に比べ、高値傾向を示した。これらの結果はCornell¹⁷⁾の報告と一致するが、正常肝切除後にはインスリン分泌の亢進が疑われた。一方小澤ら³⁰⁾はラット正常肝切除後24時間の経口的糖負荷試験(以下OGTT)では、高血糖を伴い、正常値への回復が遅れると報告している。今回の実験ではIVGTTを施行したが、末梢の糖利用率はむしろ亢進傾向にあることを示した。肝切除後早期のような病態では、IVGTTによる耐糖能の評価には注意が必要と思われた。

肝硬変患者ではinsulinogenic indexは低く、糖負荷にてIRI値は遅延過剰反応型を呈し、耐糖能異常を示すといわれている¹⁹⁾²⁰⁾。今回の実験でも硬変肝対照群は正常肝対照群に比べ、糖負荷後のIRI値の高値を示した。また血糖曲線では初期の高血糖がみられ、耐糖能異常を疑わせた。insulinogenic indexは両群に差をみとめなかったが、高値を示すものと低値を示すものがあった。またK値はむしろ硬変肝群に高値傾向を示した。

次に硬変肝切除群と硬変肝対照群を比較すると、insulinogenic indexは各群で差をみとめなかった。一方硬変肝切除群は正常肝切除群に比べ、insulinogenic indexは24時間で低値傾向を示した。これらの結果より硬変肝切除群は正常肝切除群に比べ、インスリン分泌能が低下の状態にあることを疑わせた。またK値は硬変肝切除群と硬変肝対照群および正常肝切除群の間で差をみとめなかった。しかし血糖曲線では硬変肝対照群および切除群は初期の高血糖を呈し、耐糖能異常を疑わせた。

結 語

硬変肝切除後早期に予想される、肝に対するインスリン作用の低下の機序を検討するために、ラット正常肝および硬変肝切除後早期のインスリンレセプターおよびインスリン分泌能の変動を検討した。その結果、正常肝切除後にはinsulinogenic indexの上昇が12~48時間でみられた。一方インスリン特異結合能は24時間で低下し、48時間で回復傾向にあった。硬変肝切除後にはinsulinogenic indexは24時間で、正常肝切除後ほど上昇しなかった。一方インスリン特異結合能

は正常肝切除群よりさらに低下し、48時間でも回復がみられなかった。以上の結果より、硬変肝切除時には正常肝切除時に比べ、インスリン感受性の低下があり、またインスリン分泌能の低下も疑われ、肝再生の遅延および耐糖能異常が起きやすい状態にあると考えられる。

この論文の要旨は第25、26回日本消化器外科学会総会において発表した。

稿を終えるにあたり、御指導、御校閲を賜った折田薫三教授ならびに三村 久助教授に厚く御礼申し上げます。

文 献

- 1) 河野信博, 長尾 恒, 菅原克彦ほか: 肝再生の調節. 肝・胆・膵 2: 263-270, 1981
- 2) 小澤和恵: 代償性機能からみた肝臓外科の限界とその将来への展望. 日消外会誌 13: 910-919, 1980
- 3) Leffert HL, Alexander NM, Faloona G et al: Specific endocrine and hormonal receptor changes associated with liver regeneration in adult rats. Proc Natl Acad Sci USA 72: 4033-4036, 1975
- 4) Leffert HL, Koch KS, Rubalcava B: Present paradoxes in the environmental control of hepatic proliferation. Cancer Res 36: 4250-4255, 1976
- 5) Leffert HL, Koch KS, Rubalcava B et al: Hepatocyte growth control: In vitro approach to problems of liver regeneration and function. Natl Cancer Inst Monogr 48: 87-101, 1978
- 6) Leffert HL, Koch KS, Moran T et al: Hormonal control of rat liver regeneration. Gastroenterology 76: 1470-1482, 1979
- 7) Yamada T, Ozawa K, Honjo I et al: Insulin requirements for hepatic regeneration following hepatectomy. Ann Surg 185: 35-42, 1977
- 8) 長尾 恒: 肝再生における膵ホルモンの有効性に関する実験的研究. 日外会誌 80: 685-699, 1979
- 9) 対馬敏夫: ホルモンのレセプター. 吉田 博, 井村裕夫編, レセプター基礎と臨床, 東京, 中外医学社, 1983, p133-168
- 10) Higgins GM, Anderson RM: Experimental pathology of the liver. I. Restoration of the liver of the white rat following partial surgical removal. Arch Pathol 12: 186-202, 1931
- 11) Cuatrecasas P: Isolation of the insulin receptor of liver and fat-cell membranes. Proc Nat Acad Sci USA 69: 318-322, 1972
- 12) Cuatrecasas P: Affinity chromatography and purification of the insulin receptor of liver cell membranes. Proc Nat Acad Sci USA 69:

- 1277—1281, 1972
- 13) 原 均: ラット肝細胞膜におけるインスリン受容体とインスリン分解酵素に関する研究. 広島大医誌 29 : 329—346, 1981
 - 14) Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL et al: Protein measurement with the folin phenol reagent. J Biol Chem 193 : 265—275, 1951
 - 15) Morlei CGD, Kuku S, Rubenstein AH et al: Serum hormone levels following partial hepatectomy in the rat. Biochem Biophys Res Commun 67 : 653—661, 1975
 - 16) Itatsu T, Kishimoto T, Ukai M et al: The release and metabolism of pancreatic hormones after major hepatectomy in the dog. Endocrinol Jpn 26 : 319—324, 1979
 - 17) Cornell RP: Hyperinsulinemia and hyperglucagonemia in fasted rats during liver regeneration. Am J Physiol 240 : E112—118, 1981
 - 18) Watanabe A, Higashi T, Nagashima H: Insulin and glucagon concentrations in the portal and peripheral blood in liver-injured and partially hepatectomized rats. Gastroenterol Jpn 17 : 36—41, 1982
 - 19) 岡 博: 肝疾患におけるインスリン・グルカゴン代謝. 肝・胆・膵 6 : 545—551, 1983
 - 20) 橋本修治, 坪内博仁, 上別府篤行ほか: 肝障害時におけるインスリン・グルカゴン動態. 肝・胆・膵 8 : 325—358, 1984
 - 21) Pezzino V, Vingneri R, Cohen D et al: Regenerating rat liver: Insulin and glucagon serum levels and receptor binding. Endocrinology 108 : 2163—2169, 1981
 - 22) 原納 優, 日高秀樹, 小林 正: インスリンレセプター. 臨検査 26 : 875—833, 1982
 - 23) Bachmann W, Haslbeck M, Bottger I et al: Reduced insulin binding to hepatic plasma membranes in D-galactosamine-treated rats. Diabetologia 17 : 101—109, 1979
 - 24) 金網隆弘, 高森成之, 瀧野辰郎ほか: 肝疾患時の糖代謝異常に関する研究—インスリン受容体による検討—. 肝臓 22 : 173—178, 1981
 - 25) Blei AT, Robbins DC, Drobny E et al: Indulin resistance and insulin receptors in hepatic cirrhosis. Gastroenterology 84 : 1191—1199, 1982
 - 26) Draznin B, Solomones CC, Emler CA et al: Decreased insulin binding and degradation associated with depressed intracellular ATP content. Diabetes 29 : 221—226, 1980
 - 27) 横野浩一: インスリン代謝に関する研究. 日内分泌会誌 57 : 1683—1698, 1981
 - 28) 志伊光瑞, 横野浩一, 馬場茂明ほか: 遊離ラット肝細胞における indulin 分解機構. 日内分泌会誌 60 : 30—34, 1984
 - 29) Terris S, Steiner DF: Binding and degradation of ¹²⁵I-insulin by rat hepatocytes. J Biol Chem 250 : 8389—8398, 1975
 - 30) Ida T, Ozawa K, Honjo I: Glucose intolerances after massive resection in man and other mammals. Am J Surg 129 : 523—527, 1975