

# Neurotensin および Xenopsin の膵内分泌におよぼす実験的研究

岡山大学医学部第三内科学教室（主任：大藤 真教授）

川 村 攻

（昭和55年11月10日受稿）

**Key words:** Neurotensin  
Xenopsin  
グルカゴン  
インスリン

## 結 言

neurotensin<sup>1)</sup>は、ウシ視床下部より単離された hypotensive peptide で、多くの生理作用のあることが知られている。すなわち、モルモット回腸収縮作用、ラット十二指腸弛緩作用、降圧作用、チアノーゼ作用<sup>2)</sup>、ラット胃底筋収縮作用、血管透過性増加作用<sup>11),12)</sup>、血糖上昇作用<sup>2)-7),13),14)</sup>、体温降下作用<sup>8)</sup>、ラットにおける A-CTH<sup>9)</sup>、LH、FSH<sup>3)</sup>、GH、プロラクチン<sup>10)</sup> の分泌作用などである。

xenopsin<sup>11)</sup>は、アフリカツメガエルの皮膚より単離された hypotensive peptide で、その一次構造は neurotensin のそれとよく類似している(図1)。xenopsin の生理作用には、モルモット回腸収縮作用、ラット胃底筋収縮作用、血糖上昇作用<sup>11),12)</sup>、体温降下作用<sup>8)</sup> などがあり、neurotensin のそれとよく似た作用をもっている。

neurotensin の糖代謝については、血糖の上昇作用が知られているが、グルカゴンとインスリン分泌についてもいくつかの報告がある<sup>4)-6),13)-16)</sup>。しかし、その結果については報告者によって、必ずしも一致していない。このため今回著者は、比較的大量の合成 neurotensin を正常犬および下垂体摘出犬の上膵十二指腸動脈内に

投与して、in vivo における neurotensin の膵内分泌に対する直接作用を観察した。また、合成 xenopsin についても正常犬において同様の実験を行い、これら二つのペプチドが膵内分泌に対していかなる影響をおよぼすかを検討したので以下に報告する。

## 実 験 方 法

### 1) 実験動物手術手技

#### i) 腹腔内手術

10~16kg の成熟雑犬を24時間絶食にした後、ペントバルビタール25mg/kgを腹腔内に注射して麻酔をした。麻酔後開腹し、neurotensin および xenopsin を投与するために上膵十二指腸動脈に、また、採血するために上膵十二指腸静脈にそれぞれシリコン製T字管を設置し、一側の大腿静脈にも採血するためにポリエチレン製カテーテルを挿入した。T字管とカテーテルには、生理食塩水をゆっくり点滴して凝血を防いだ。術後2~3時間まって、血糖値が安定してから実験を開始した。

#### ii) 下垂体摘出術

成熟雑犬に上記と同様に麻酔をした後、側頭部皮膚を切開し、側頭筋を剝離して側頭骨と頭頂骨の一部を切除し、側頭葉を露出させた。側

Neurotensin: Glu-Leu-Tyr-Glu-Asn-Lys-Pro-Arg-Arg-Pro-Tyr-Ile-Leu

Xenopsin : Glu-Gly-Lys-Arg-Pro-Trp-Ile-Leu

図1 Neurotensin と Xenopsin の一次構造

頭葉を持ち上げ、下垂体基部を確認し、下垂体を吸引摘出した後、側頭筋で側頭葉を覆い、皮膚を縫合して手術を終えた。術後、補充療法は行わないで、10~14日後に上記の腹腔内手術を施して実験を行った。実験終了後に開頭し、下垂体摘出が完全に行われていることを確認した。

### iii) 血圧および膵実質内のインピーダンス測定

血圧は、大腿動脈の細い分枝にポリエチレン製カテーテルを挿入し、その他端を圧 transducer に連結し、さらにそれを carrier amplifier に接続して増幅し、ペン書き recorder に記録させた。

インピーダンスは、Tasaka らの方法<sup>17)</sup>によって測定した。腹腔内手術時に、約4mm間隔に固定した二本の針電極を膵体部組織中に刺入し、インピーダンス plethysmograph を使用して行った。この装置は搬送波の周波数が50KHzで、1mAの定常電流が動物組織内を流れるようになっていて、出力信号は最終段階で DC出力とし、ペン書き記録計に書かせた。

### 2) neurotensin 10 $\mu$ g/kg の急速注入法

合成 neurotensin は、大阪大学蛋白質研より入手した。この合成 neurotensin 10 $\mu$ g/kgを上脘十二指腸動脈より急速に注入した。採血を上脘十二指腸静脈と大腿静脈より、neurotensin 投与前15分、10分、投与前直前(0分)、投与後2分、5分、10分、20分、30分、45分、60分、90分、120分に行った。そして、上脘十二指腸静脈血中のグルカゴンとインスリンを、大腿静脈血中の血糖、グルカゴン、インスリン、コーチゾールとを測定した。グルカゴン測定用には、EDTA (1.2mg/ml)とトラジロール(500K.I.U/ml)入のチューブに採血し、低温下で血漿を遠沈分離して測定まで-20℃以下に保った。

### 3) neurotensin 0.5 $\mu$ g/kg/min の持続注入法

合成 neurotensin 0.5 $\mu$ g/kg/minを上脘十二指腸動脈内に30分間持続注入した。採血を上脘十二指腸静脈と大腿静脈より、neurotensin 投与前開始前15分、10分、投与前開始直前(0分)、投与前開始後2分、5分、10分、20分、30分(持続注入終了)、45分、60分、90分、120分に行った。

そして、上脘十二指腸静脈血中のグルカゴンとインスリンを、大腿静脈血中の血糖、グルカゴン、インスリンとを測定した。

### 4) xenopsin 10 $\mu$ g/kg の急速注入法

合成 xenopsin は、エーザイK.K.より入手した。この合成 xenopsin 10 $\mu$ g/kgの急速注入については、大腿静脈血中のコーチゾール測定を除いては、neurotensin 10 $\mu$ g/kgの急速注入時と同様に実験を行った。

### 5) 血糖、グルカゴン、インスリン、コーチゾール、の測定法

血糖は、glucose oxidase method で測定した。

グルカゴンは、抗体は膵グルカゴン特異抗体30Kを、標準グルカゴンはNovo社製を、標識グルカゴンはchloramine T法<sup>18)</sup>による自家製のものを使って radioimmunoassay にて測定した<sup>19)</sup>。

インスリンとコーチゾールは、二抗体法による radioimmunoassay で測定した<sup>20),21)</sup>。

各測定値は、平均値 $\pm$ SEM で表現し、有意差の検定には、Wilcoxon の matched-pairs signed-ranks test を使用した。

## 結 果

### 1) 正常犬への neurotensin 10 $\mu$ g/kgの急速投与群

10匹の正常犬を使い、neurotensin 10 $\mu$ g/kgを上脘十二指腸動脈内に急速注入した時の血糖、グルカゴン、インスリン、コーチゾールの測定結果を、平均値 $\pm$ SEM で表し、表1と図2に示した。

大腿静脈血で測定した血糖値は、neurotensin 投与前の平均値86.8 $\pm$ 4.3mg/dlから、投与後5分で91.5 $\pm$ 4.7mg/dlと増加しはじめ、10分で100.5 $\pm$ 5.5mg/dl(P<0.05)、20分で102.3 $\pm$ 6.3mg/dl (P<0.05)、30分で102.8 $\pm$ 6.9mg/dl (P<0.05)と頂値を示した。その後漸減し120分前で前値に復した。

上脘十二指腸静脈血で測定したグルカゴン濃度は、neurotensin 投与前の平均値491.0 $\pm$ 56.2 pg/mlから、投与後急速に増加して2分で1224.3 $\pm$ 162.2pg/mlと頂値を示した。その後漸減

表1 正常犬における Neurotensin 10 $\mu$ g/kg の急速注入法による血糖, グルカゴン, インスリン, コーチゾールの変動. (N=10)

時間 (分)	血糖 (mg/dl)	上臍十二指腸静脈 グルカゴン (pg/ml)	大腿静脈 グルカゴン (pg/ml)	上臍十二指腸静脈 インスリン ( $\mu$ U/ml)	大腿静脈 インスリン ( $\mu$ U/ml)	コーチゾール ( $\mu$ g/dl)
-15	88.8 $\pm$ 4.4	457.2 $\pm$ 50.8	154.7 $\pm$ 8.6	304.3 $\pm$ 40.4	20.2 $\pm$ 3.2	8.6 $\pm$ 1.4
-10	85.9 $\pm$ 4.2	502.2 $\pm$ 57.9	152.1 $\pm$ 10.6	298.8 $\pm$ 46.0	19.2 $\pm$ 4.2	8.8 $\pm$ 1.6
0	85.6 $\pm$ 4.3	513.6 $\pm$ 59.8	143.8 $\pm$ 10.8	324.7 $\pm$ 44.1	17.9 $\pm$ 3.4	9.3 $\pm$ 1.4
2	86.4 $\pm$ 4.8	1224.3 $\pm$ 162.2*	164.0 $\pm$ 12.3	858.3 $\pm$ 259.0*	28.3 $\pm$ 4.7*	13.0 $\pm$ 3.6
5	91.5 $\pm$ 4.7	1206.6 $\pm$ 126.4*	263.3 $\pm$ 36.9*	885.3 $\pm$ 235.8*	29.7 $\pm$ 3.5*	14.7 $\pm$ 4.9
10	100.5 $\pm$ 5.5*	867.3 $\pm$ 100.0*	272.8 $\pm$ 34.0*	561.6 $\pm$ 125.1*	25.7 $\pm$ 2.7*	13.9 $\pm$ 4.4
20	102.3 $\pm$ 6.3*	796.0 $\pm$ 88.5*	225.4 $\pm$ 21.2*	561.7 $\pm$ 143.7	23.0 $\pm$ 3.7*	18.3 $\pm$ 6.5
30	102.8 $\pm$ 6.9*	755.3 $\pm$ 77.3*	210.0 $\pm$ 20.0*	785.8 $\pm$ 307.1*	29.6 $\pm$ 6.0*	14.9 $\pm$ 3.9
45	99.8 $\pm$ 6.9	665.1 $\pm$ 76.7*	185.3 $\pm$ 14.6*	660.0 $\pm$ 247.2	25.8 $\pm$ 5.7*	14.2 $\pm$ 3.3
60	97.7 $\pm$ 8.0	757.6 $\pm$ 91.1*	174.1 $\pm$ 13.5*	627.5 $\pm$ 250.6	25.4 $\pm$ 7.4	14.9 $\pm$ 4.2
90	91.7 $\pm$ 6.1	846.8 $\pm$ 94.5*	202.3 $\pm$ 18.5*	575.5 $\pm$ 267.7	20.0 $\pm$ 4.2	10.7 $\pm$ 1.4
120	89.8 $\pm$ 7.0	877.9 $\pm$ 92.1*	223.6 $\pm$ 22.9*	552.5 $\pm$ 152.7	18.3 $\pm$ 2.8	13.9 $\pm$ 4.0

\*P&lt;0.05

\*P&lt;0.01

して45分で低値を示した後, 60分より120分まで漸増した. 上臍十二指腸静脈血のグルカゴン濃度は, neurotensin 投与後2分より実験終了時の120分まで, 有意(P<0.01)の増加を示した.

大腿静脈血で測定したグルカゴン濃度は, neurotensin 投与前の平均値150.2 $\pm$ 10.0pg/ml から, 投与後5分で263.3 $\pm$ 36.9pg/ml(P<0.01)と増加し, 10分で272.8 $\pm$ 34.0pg/ml(P<0.01)と頂値を示した. その後60分まで漸減した後, 90分より120分まで漸増した. 大腿静脈血のグルカゴン濃度は, neurotensin 投与後5分より実験終了時の120分まで有意の増加を示した.

上臍十二指腸静脈血で測定したインスリン濃度は, neurotensin 投与前の平均値309.3 $\pm$ 43.5 $\mu$ U/ml から, 投与後急速に増加して2分で858.3 $\pm$ 259.0 $\mu$ U/ml(P<0.01), 5分で885.3 $\pm$ 235.8 $\mu$ U/ml(P<0.01)と頂値を示した. その後減少し, 20分で561.7 $\pm$ 143.7 $\mu$ U/ml となったが, 30分で785.8 $\pm$ 307.1 $\mu$ U/ml(P<0.01)と再び増加した. それ以後は120分まで漸減した. 上臍十二指腸静脈血のインスリン濃度は, neurotensin 投与後5分と30分に頂値をとる二峰性の変動を示した.

大腿静脈血で測定したインスリン濃度は, ne-

urotensin 投与前の平均値19.1 $\pm$ 3.6 $\mu$ U/ml から, 投与後2分で28.3 $\pm$ 4.7 $\mu$ U/ml(P<0.01)と増加し, 投与後5分で29.7 $\pm$ 3.5 $\mu$ U/ml(P<0.01)と頂値を示した. その後10分で25.7 $\pm$ 2.7 $\mu$ U/ml, 20分で23.0 $\pm$ 3.7 $\mu$ U/mlと漸減したが, 30分で29.6 $\pm$ 6.0 $\mu$ U/mlと再び増加した. その後は120分まで漸減した. 大腿静脈血で測定したインスリン濃度は, neurotensin 投与後5分と30分に頂値をとる二峰性の変動を示した.

大腿静脈血で測定したコーチゾール濃度は, neurotensin 投与前の平均値8.9 $\pm$ 1.5 $\mu$ g/dl から, 投与後2分で13.0 $\pm$ 3.6 $\mu$ g/dlと増加し, 20分で18.3 $\pm$ 6.5 $\mu$ g/dlと頂値を示した. コーチゾール濃度は, 120分間の実験中, 前値よりは高値を示したものの, これらは有意の増加ではなかった.

5匹の犬で実験中の血圧とインピーダンスを測定した. その中の1例を図6に示した.

血圧は, neurotensin 投与前が140mmHgであったが, 投与後急速に低下し2分で約40mmHgまで低下した. その後徐々に上昇し20分で100mmHgまで回復し, さらにゆっくり上昇して110分でほぼ前値に回復した.

インピーダンスは, neurotensin 投与後一過性に小さな減少がみられた後増加し, 血圧が最

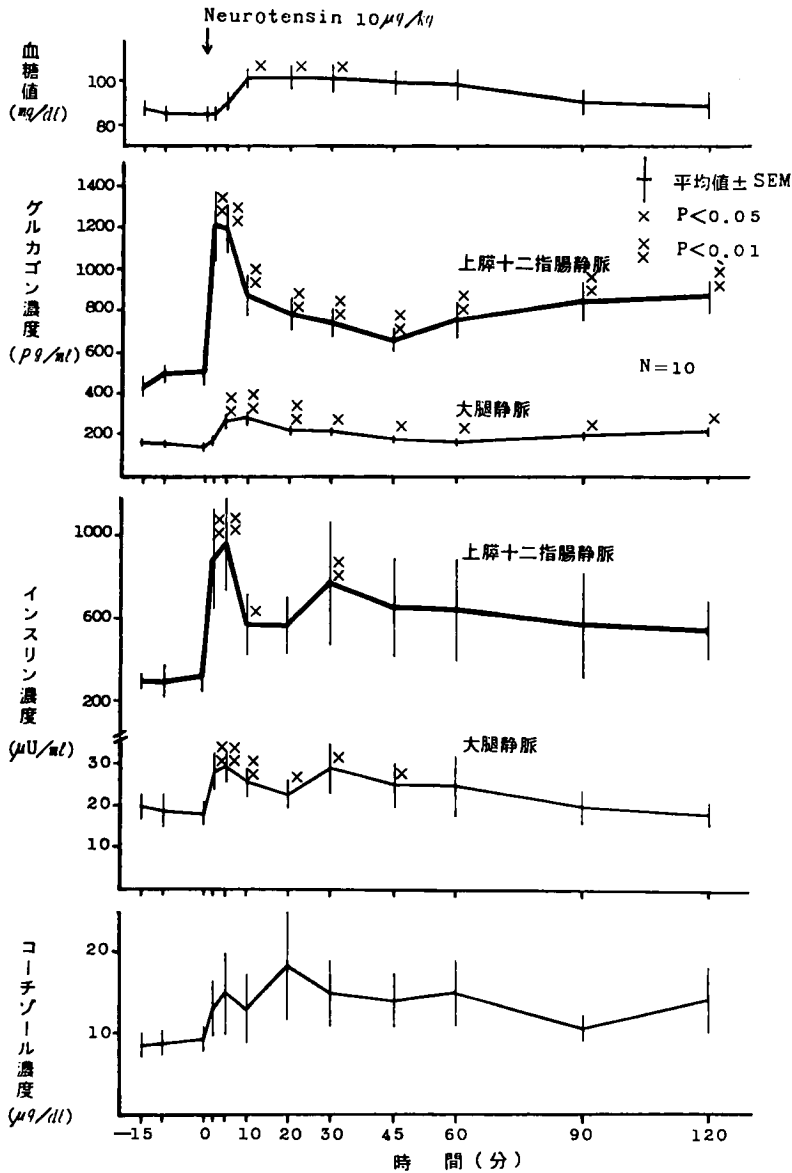


図2 正常犬における Neurotensin 10 $\mu$ g/kg の急速注入法による血糖、グルカゴン、インスリン、コーチゾールの変動

低値を示した2分後に+20 $\Omega$ の最高値を示した。このインピーダンスの増加は、臍組織内血流量の減少を反映したものである。その後血圧の回復するにつれてインピーダンスは減少し、10分には-15 $\Omega$ と最低値に達した。このインピーダンスの減少は、臍組織内血流量の増加を反映したものである。その後インピーダンスはゆっくり

増加しはじめ、約90分後には-5 $\Omega$ まで回復し、120分までそのlevelを保った。

2) 正常犬へのneurotensin 0.5 $\mu$ g/kg/minの持続注入投与群 6匹の正常犬を使い、neurotensin 0.5 $\mu$ g/kg/minを30分間にわたり、上臍十二指腸動脈内に持続注入した時の血糖、グルカゴン、インスリンの測定結果を、平均値 $\pm$ SEMで表し、表2と図3に示した。

大腿静脈血で測定した血糖値は、neurotensin投与前の平均値76.2 $\pm$ 4.3mg/dlから、投与開始後30分で109.3 $\pm$ 12.5mg/dl( $P < 0.05$ )と頂値を示すまで漸増し、neurotensinの注入を終えた30分以後は漸減して、120分で前値に復した。

上臍十二指腸静脈血で測定したグルカゴン濃度は、neurotensin投与前の平均値361.4 $\pm$ 133.6pg/mlから、投与開始後急速に増加して、2分で799.7 $\pm$ 344.1

pg/ml ( $P < 0.05$ ), 5分で1170.8 $\pm$ 377.2pg/ml ( $P < 0.05$ )と頂値を示し、10分で975.8 $\pm$ 267.5pg/ml ( $P < 0.05$ ), 20分で105.1 $\pm$ 275.5pg/ml ( $P < 0.05$ )と有意に増加した後45分まで漸減した。その後60分より再び増加して120分まで続いた。このように上臍十二指腸静脈血のグルカゴン濃度は、neurotensinの持続注入中の2分、5分、

表2 正常犬における Neurotensin 0.5 $\mu$ g/kg/min の30分持続注入法による血糖、グルカゴン、インスリンの変動 (N=6)

時間 (分)	血糖 (mg/dl)	上臍十二指腸静脈 グルカゴン (pg/ml)	大腿静脈 グルカゴン (pg/ml)	上臍十二指腸静脈 インスリン ( $\mu$ U/ml)	大腿静脈 インスリン ( $\mu$ U/ml)
-15	76.3 $\pm$ 4.5	360.8 $\pm$ 161.7	116.7 $\pm$ 14.9	111.7 $\pm$ 27.4	9.3 $\pm$ 1.4
-10	76.2 $\pm$ 4.2	350.5 $\pm$ 113.7	113.5 $\pm$ 9.8	85.0 $\pm$ 20.7	6.7 $\pm$ 1.1
0	76.0 $\pm$ 4.3	373.0 $\pm$ 125.5	113.5 $\pm$ 17.7	115.0 $\pm$ 21.8	6.0 $\pm$ 0.6
2	77.3 $\pm$ 4.6	799.7 $\pm$ 344.1*	134.0 $\pm$ 29.4	300.0 $\pm$ 93.3*	7.0 $\pm$ 3.0
5	79.8 $\pm$ 4.5	1170.8 $\pm$ 377.2*	193.5 $\pm$ 64.7	180.0 $\pm$ 62.0	13.8 $\pm$ 3.5*
10	89.3 $\pm$ 7.7	975.8 $\pm$ 267.5*	229.8 $\pm$ 59.6*	93.3 $\pm$ 24.3	6.8 $\pm$ 2.0
20	99.7 $\pm$ 12.5	1051.3 $\pm$ 275.5*	209.2 $\pm$ 34.4	141.7 $\pm$ 28.6	10.8 $\pm$ 1.9
30	109.3 $\pm$ 12.5*	587.0 $\pm$ 144.7	192.2 $\pm$ 37.3	181.7 $\pm$ 35.9	9.3 $\pm$ 2.4
45	98.0 $\pm$ 8.1	459.5 $\pm$ 159.2	130.7 $\pm$ 26.9	216.7 $\pm$ 72.5	9.5 $\pm$ 1.7
60	94.3 $\pm$ 6.9	570.2 $\pm$ 267.1	122.2 $\pm$ 27.0	190.0 $\pm$ 72.9	10.0 $\pm$ 1.1
90	84.2 $\pm$ 4.9	572.0 $\pm$ 162.3	121.0 $\pm$ 17.3	138.0 $\pm$ 34.6	8.7 $\pm$ 1.6
120	76.7 $\pm$ 4.7	1068.7 $\pm$ 321.1	151.0 $\pm$ 27.5	106.0 $\pm$ 42.8	7.8 $\pm$ 2.1

\*P&lt;0.05

10分, 20分に有意の増加がみられた。

大腿静脈血で測定したグルカゴン濃度は, neurotensin 投与前の平均値114.6 $\pm$ 14.1pg/ml から, 投与開始後2分で134.0 $\pm$ 29.4pg/ml, 5分で193.5 $\pm$ 64.7pg/mlと増加し, 10分で229.8 $\pm$ 58.6pg/ml(P<0.05)と頂値を示した。その後90分まで漸減し, 120分でやや増加した。このように, 大腿静脈血のグルカゴン濃度は, neurotensin 持続注入中の10分に有意の増加がみられた。

上臍十二指腸静脈血で測定したインスリン濃度は, neurotensin 投与前の平均値114.6 $\pm$ 23.8 $\mu$ U/mlから, 投与開始後2分で300.0 $\pm$ 93.3 $\mu$ U/ml(P<0.05)まで増加し頂値を示した。その後10分まで漸減した後, 20分より再び増加して45分で216.7 $\pm$ 72.5 $\mu$ U/mlまで増加し, 以後120分まで漸減した。このように, 上臍十二指腸静脈血のインスリン濃度は, neurotensin 持続注入中の2分に有意の増加がみられた。

大腿静脈血で測定したインスリン濃度は, neurotensin 投与前の平均値7.3 $\pm$ 1.0 $\mu$ U/ml から, 投与開始後5分で13.8 $\pm$ 3.5 $\mu$ U/ml(P<0.05)まで増加して頂値を示した。その後は有意の変動はみられなかった。

3) 下垂体摘出犬への neurotensin 10 $\mu$ g/kg

の急速投与群

8匹の下垂体摘出犬を使い, neurotensin 10 $\mu$ g/kgを上臍十二指腸動脈内に急速注入した時の血糖, グルカゴン, インスリンの測定結果を, 平均値 $\pm$ SEMで表し, 表3と図4に示した。

大腿静脈血で測定した血糖値は, neurotensin 投与前の平均値45.7 $\pm$ 7.0mg/dlから, 投与後10分で48.1 $\pm$ 7.0mg/dl, 30分で50.3 $\pm$ 9.0mg/dlとわずに増加し, 以後漸減した。しかし, 全体を通して大腿静脈血の血糖値には有意の変動はみられなかった。

上臍十二指腸静脈血で測定したグルカゴン濃度は, neurotensin 投与前の平均値234.5 $\pm$ 35.3pg/mlから, 投与後2分で436.9 $\pm$ 59.8pg/ml, 5分で565.5 $\pm$ 99.7pg/ml(P<0.01)と増加し, 10分で644.1 $\pm$ 66.5pg/ml(P<0.01)と頂値を示した。その後20分で487.4 $\pm$ 48.8pg/ml(P<0.01)と減少しはじめ, 以後漸減した。このように, 下垂体摘出犬に neurotensin 10 $\mu$ g/kgを急速投与した結果, 上臍十二指腸静脈血中のグルカゴン濃度は明らかな増加を示したが, 正常犬に比べて, その増加の程度は著しく少くなく, かつ, 頂値を示す時間は遅延していた。

大腿静脈血で測定したグルカゴン濃度は, neurotensin 投与前の平均値127.2 $\pm$ 27.1pg/ml

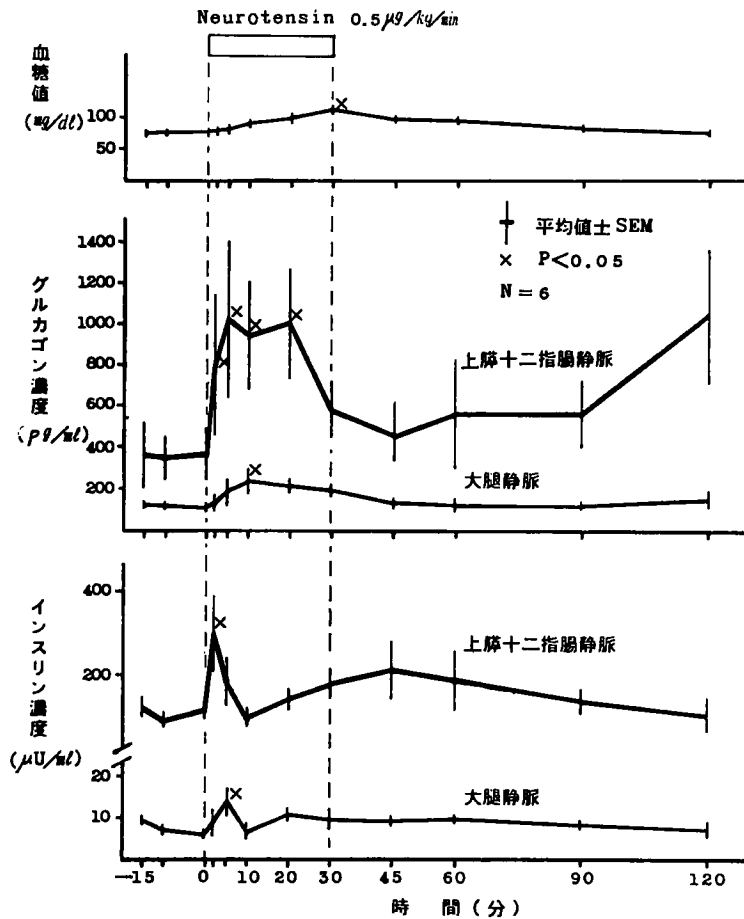


図3 正常犬における Neurotensin  $0.5\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  の30分持続注入法による血糖、グルカゴン、インスリンの変動

から、10分で $151.3 \pm 30.6\text{pg}/\text{ml}$ と増加し、20分で $153.0 \pm 29.6\text{pg}/\text{ml}$ と頂値を示した後漸減し、60分でほぼ前値に復した。このように、下垂体摘出犬では、neurotensin  $10\mu\text{g}/\text{kg}$ の急速投与の結果、大腿静脈血中のグルカゴン濃度には有意の変動はみられなかった。

上臍十二指腸静脈血で測定したインスリン濃度は、neurotensin 投与前の平均値 $33.3 \pm 9.7\mu\text{U}/\text{ml}$ から、投与後2分で $47.1 \pm 13.0\mu\text{U}/\text{ml}$ と増加し、5分で $70.1 \pm 24.0\mu\text{U}/\text{ml}$ ( $P < 0.05$ )とわずかに増加した後、20分で前値に復し、30分以後は前値よりも低値を示した。

大腿静脈血で測定したインスリン濃度は、neurotensin 投与前の平均値 $3.4 \pm 1.4\mu\text{U}/\text{ml}$ か

ら、投与後5分で $6.3 \pm 1.3\mu\text{U}/\text{ml}$ まで一過性に増加した後10分で前値に復し、45分以後は再び増加した。しかし、大腿静脈血中のインスリン濃度には、有意の変動はみられなかった。

以上のように、下垂体摘出犬ではneurotensin  $10\mu\text{g}/\text{kg}$ の急速投与の結果、インスリン反応は正常犬のそれに比べて著しく低下していた。

4) 正常犬への xenopsin  $10\mu\text{g}/\text{kg}$  の急速投与群

9匹の正常犬を使い、xenopsin  $10\mu\text{g}/\text{kg}$ を上臍十二指腸動脈内に急速注入した時の血糖、グルカゴン、インスリンの測定結果を、平均値 $\pm\text{SEM}$ で表し、表4と図5に示した。

大腿静脈血で測定

した血糖値は、xenopsin 投与前の平均値 $87.7 \pm 7.3\text{mg}/\text{dl}$ から、投与後5分で $96.8 \pm 9.1\text{mg}/\text{dl}$ ( $P < 0.01$ )と増加しはじめ、10分で $110.0 \pm 10.2\text{mg}/\text{dl}$ ( $P < 0.01$ )となり、20分で $113.3 \pm 11.5\text{mg}/\text{dl}$ ( $P < 0.01$ )と頂値を示した。その後漸減し、120分で前値に復したが、60分までは有意の増加を示していた。

上臍十二指腸静脈血で測定したグルカゴン濃度は、xenopsin 投与前の平均値 $513.9 \pm 66.0\text{pg}/\text{ml}$ から、投与後急速に増加して2分で $1632.9 \pm 232.0\text{pg}/\text{ml}$ ( $P < 0.01$ )と頂値を示した。その後漸減して30分で $664.9 \pm 99.3\text{pg}/\text{ml}$ まで減少し、以後わずかに増減がみられたが、120分まで前値に復すことなく高値を示した。このように、

表3 下垂体摘出犬における Neurotensin 10 $\mu$ g/kg の急速注入法による血糖, グルカゴン, インスリンの変動 (N=8)

時間 (分)	血糖 (mg/dl)	上臍十二指腸静脈 グルカゴン (pg/ml)	大腿静脈 グルカゴン (pg/ml)	上臍十二指腸静脈 インスリン ( $\mu$ U/ml)	大腿静脈 インスリン ( $\mu$ U/ml)
-15	46.8 $\pm$ 7.8	257.8 $\pm$ 33.0	127.1 $\pm$ 31.1	34.9 $\pm$ 11.0	3.3 $\pm$ 1.2
-10	45.0 $\pm$ 6.9	231.3 $\pm$ 31.0	129.0 $\pm$ 27.4	34.9 $\pm$ 10.9	3.5 $\pm$ 1.6
0	45.4 $\pm$ 7.5	214.3 $\pm$ 41.9	125.4 $\pm$ 22.7	30.0 $\pm$ 7.3	3.5 $\pm$ 1.4
2	46.0 $\pm$ 7.2	436.9 $\pm$ 59.8	120.0 $\pm$ 25.1	47.1 $\pm$ 13.0	3.0 $\pm$ 1.2
5	46.8 $\pm$ 6.7	565.5 $\pm$ 99.7*	121.3 $\pm$ 23.4	70.1 $\pm$ 24.0*	6.3 $\pm$ 1.3
10	48.1 $\pm$ 7.0	644.1 $\pm$ 66.5*	151.3 $\pm$ 30.6	48.3 $\pm$ 9.7	3.8 $\pm$ 0.9
20	48.5 $\pm$ 8.1	487.4 $\pm$ 48.8*	153.0 $\pm$ 29.6	34.3 $\pm$ 13.3	2.6 $\pm$ 0.9
30	50.3 $\pm$ 9.0	396.5 $\pm$ 41.9	141.5 $\pm$ 26.9	22.0 $\pm$ 5.5	3.3 $\pm$ 0.8
45	50.0 $\pm$ 9.3	362.7 $\pm$ 39.7	132.9 $\pm$ 25.0	23.6 $\pm$ 3.9	7.3 $\pm$ 2.7
60	47.1 $\pm$ 9.0	332.3 $\pm$ 49.8	125.4 $\pm$ 29.2	22.1 $\pm$ 6.0	10.1 $\pm$ 3.1
90	48.6 $\pm$ 8.3	309.4 $\pm$ 43.5	129.8 $\pm$ 25.9	28.4 $\pm$ 9.0	7.4 $\pm$ 2.8
120	45.0 $\pm$ 9.4	330.1 $\pm$ 31.7	127.9 $\pm$ 25.3	28.7 $\pm$ 7.0	11.1 $\pm$ 2.7

\*P&lt;0.05 \*P&lt;0.01

上臍十二指腸静脈血のグルカゴン濃度は, xenopsin 投与後2分, 5分, 10分, 20分に有意(P<0.01)の増加がみられた。

大腿静脈血で測定したグルカゴン濃度は, xenopsin 投与前の平均値189.2 $\pm$ 13.3pg/ml から, 投与後2分で210.8 $\pm$ 14.4pg/ml と増加しはじめ, 5分で339.8 $\pm$ 40.7pg/ml(P<0.01)と頂値を示した。その後漸減したが, 前値よりも高値を保っていた。このように大腿静脈血のグルカゴン濃度は, xenopsin 投与後5分(P<0.01), 10分(P<0.01), 20分(P<0.05)で有意の増加がみられた。

上臍十二指腸静脈血で測定したインスリン濃度は, xenopsin 投与前の平均値337.4 $\pm$ 58.9 $\mu$ U/ml から, 投与後急速に増加して2分で688.9 $\pm$ 133.3 $\mu$ U/ml(P<0.01)と頂値を示した。しかし, その後急速に減少し10分で382.2 $\pm$ 71.6 $\mu$ U/ml にまでなった後, 再び増加し45分で465.0 $\pm$ 81.8 $\mu$ U/ml(P<0.05)有意に増加した。その後漸減し120分で420.0 $\pm$ 77.1 $\mu$ U/ml まで減少した。このように, 上臍十二指腸静脈血のインスリン濃度は, xenopsin 投与後2分と45分に頂値をとる二峰性の変動を示した。

大腿静脈血で測定したインスリン濃度は, xenopsin 投与前の平均値14.6 $\pm$ 3.6 $\mu$ U/ml から,

投与後2分で21.9 $\pm$ 5.3 $\mu$ U/ml(P<0.05)と増加し, 5分で26.9 $\pm$ 5.8 $\mu$ U/ml(P<0.05)と頂値を示した。その後漸減し30分で18.8 $\pm$ 4.2 $\mu$ U/ml まで減少した後, 45分で20.4 $\pm$ 3.0 $\mu$ U/ml と増加したが, これは有意の増加ではなかった。このように, 大腿静脈血のインスリン濃度は, xenopsin 投与後2分と5分に有意(P<0.05)の増加がみられた。

5匹の犬で実験中の血圧とインピーダンスを測定した。そのうちの1例を図7に示した。

血圧は, xenopsin 投与前が100mmHg であったが, 投与後急速に低下して2分には50mmHg と最低値を示した。その後ゆっくり回復し, 100分頃にはほぼ前値まで回復した。

インピーダンスは, xenopsin 投与後約7 $\Omega$ と一過性に減少した。このインピーダンスの減少は, 膵組織内の血流量の増加を反映している。その後インピーダンスは急速に回復した後, 徐々に増加して20分後には最高値の+10 $\Omega$ となった。このインピーダンスの増加は, 膵組織内の血流量の減少を反映している。さらにその後インピーダンスは, 再び減少しはじめ60分後には元の level に回復したが, さらに減少を続けて90分後には-10 $\Omega$ となり, 以後120分までその level を保った。

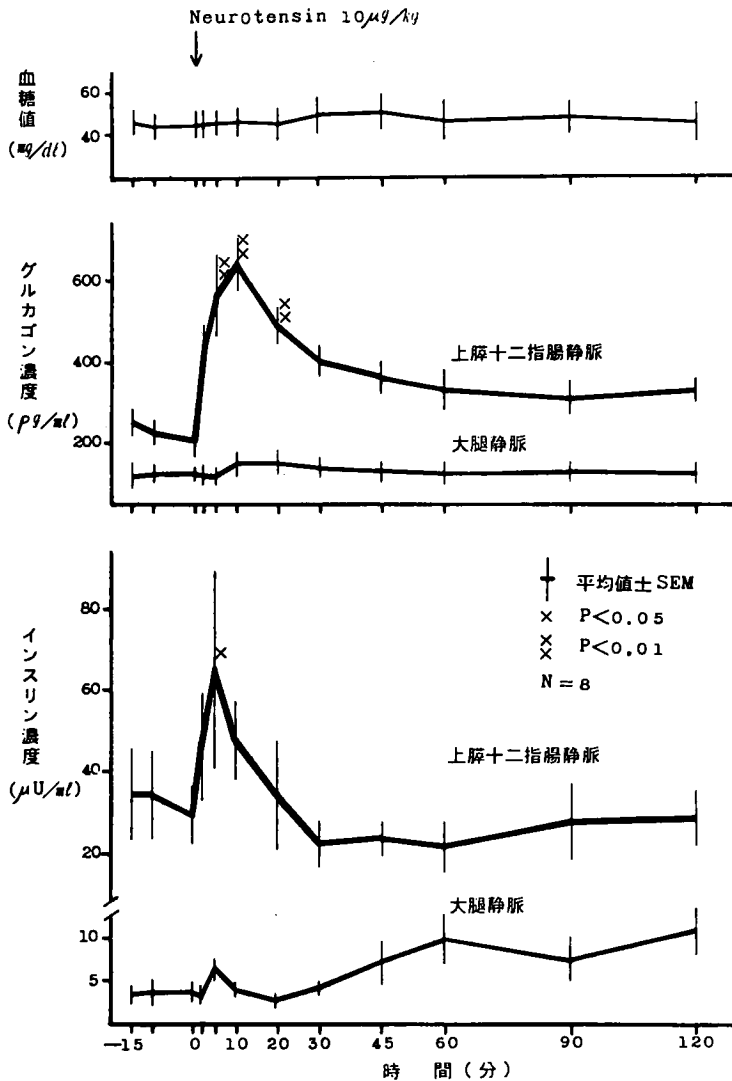


図4 下垂体摘出犬における Neurotensin 10 $\mu$ g/kg の急速注入法による血糖, グルカゴン, インスリンの変動

### 考 按

神経ペプチドの一つである neurotensin の血糖および膵内分泌に対する影響については、これまでにいくつかの報告がある。

neurotensin の発見者である Carraway らは<sup>3)</sup>, neurotensin 20~200pmoles/100g をラットに静脈内投与することにより、血糖の上昇することを認めた。その血糖上昇作用の機序として、neurotensin の投与により肝の glycogen 量が減少し、かつ肝の glycogen phosphorylase A 活性が正

常の7倍に増加していることから、neurotensin は肝内の glycogen の分解をきたし血糖を上昇させたものであろうと考えた。この報告の他にも in vivo 実験としてラットの頸動脈<sup>4),5)</sup> および頸動脈内<sup>6)</sup>, イヌの門脈内<sup>7),13)</sup>, あるいはイヌの脾動脈内<sup>14)</sup>への少量の neurotensin 投与によって、いずれも有意の血糖上昇作用がみとめられている。著者の行った今回の実験において、上脛十二指腸動脈内への neurotensin 10  $\mu$ g/kg の急速投与と 0.5  $\mu$ g/kg/min の30分間持続注入投与という比較的大量の薬理学的濃度の投与においても、上述の諸成績とほぼ同様の血糖上昇作用がみられた。このように、neurotensin の投与量の多少にかかわらず、

neurotensin には血糖上昇作用があることは事実のようであるが、最近、佐々木ら<sup>7)</sup>は neurotensin の血糖上昇作用機序として、後述の neurotensin の膵グルカゴン分泌作用と、neurotensin の降圧作用による baroreceptor 刺激を介するカテコールアミン分泌の亢進の二つが重要であると述べている。

neurotensin の膵内分泌に関する報告のうち、in vivo 実験では、ラットの頸動脈への neurotensin 5  $\mu$ g/kg の急速投与<sup>6)</sup>, あるいは neurotensin 2  $\mu$ g の外頸静脈への急速投与<sup>4),5)</sup> の



表4 正常犬における Xenopsin 10 $\mu$ g/kg の急速注入法による血糖、グルカゴン、インスリンの変動 (N=9)

時間 (分)	血糖 (mg/dl)	上膵十二指腸静脈 グルカゴン (pg/ml)	大腿静脈 グルカゴン (pg/ml)	上膵十二指腸静脈 インスリン ( $\mu$ U/ml)	大腿静脈 インスリン ( $\mu$ U/ml)
-15	88.6 $\pm$ 7.4	470.8 $\pm$ 45.2	198.9 $\pm$ 14.9	332.2 $\pm$ 58.5	12.3 $\pm$ 3.2
-10	87.6 $\pm$ 7.0	473.2 $\pm$ 58.5	185.9 $\pm$ 10.0	352.2 $\pm$ 57.2	13.2 $\pm$ 3.2
0	87.0 $\pm$ 7.5	597.7 $\pm$ 94.2	182.7 $\pm$ 15.0	327.8 $\pm$ 61.6	18.2 $\pm$ 4.4
2	89.6 $\pm$ 9.0	1632.9 $\pm$ 232.0*	210.8 $\pm$ 14.4	688.9 $\pm$ 133.3*	21.9 $\pm$ 5.3*
5	96.8 $\pm$ 9.1*	1477.4 $\pm$ 216.4*	339.8 $\pm$ 40.7*	533.3 $\pm$ 100.5*	26.9 $\pm$ 5.8*
10	110.0 $\pm$ 10.2*	981.8 $\pm$ 101.4*	282.3 $\pm$ 24.0*	382.2 $\pm$ 71.6	20.8 $\pm$ 5.1
20	113.3 $\pm$ 11.5*	790.3 $\pm$ 122.2*	222.8 $\pm$ 19.8*	456.7 $\pm$ 93.5	20.3 $\pm$ 4.1
30	109.9 $\pm$ 11.9*	664.9 $\pm$ 99.3	211.0 $\pm$ 16.6	411.1 $\pm$ 70.5	18.8 $\pm$ 4.2
45	106.1 $\pm$ 12.6*	713.3 $\pm$ 101.5	202.4 $\pm$ 12.7	465.0 $\pm$ 81.8*	20.4 $\pm$ 3.0
60	98.3 $\pm$ 11.6*	697.9 $\pm$ 101.4	210.3 $\pm$ 7.9	437.8 $\pm$ 101.1	15.2 $\pm$ 2.3
90	91.1 $\pm$ 11.2	633.6 $\pm$ 62.0	207.7 $\pm$ 9.4	422.2 $\pm$ 95.4	16.0 $\pm$ 2.0
120	83.6 $\pm$ 9.1	784.4 $\pm$ 115.4	233.2 $\pm$ 15.0	420.0 $\pm$ 77.1	19.6 $\pm$ 1.9

\*P&lt;0.05 \*P&lt;0.01

結果、膵グルカゴンは血糖とともに有意の上昇を示したが、インスリンは前者の実験では有意の増加を認めず、後者では逆に有意の減少が認められたという。また、イヌを使つての実験では、Ukai ら<sup>13)</sup>は、neurotensin 5 n mol/kg を門脈内に急速投与した結果、血糖の上昇、門脈血のグルカゴンとインスリン濃度増加がみられ、これらは somatostatin の投与で抑制されたとしている。さらに Kaneto ら<sup>14)</sup>も、膵動脈より neurotensin 20 p mol/kg/min の割合で10分間持続注入する方法により、血糖の上昇と膵静脈血中のグルカゴン（非特異抗体を使用して測定）とインスリン濃度の有意の増加がみられたとし、また、このグルカゴンとインスリンの増加は、propranolol の前処置によって抑制されると報告している。このことより彼らは、neurotensin のグルカゴンとインスリンの分泌には、 $\beta$ -adrenergic receptor system が関与していることが考えられるとした。

一方、in vitro 実験では、田中ら<sup>15)</sup>はラット灌流膵を使つての実験で、neurotensin はグルカゴンとインスリンの分泌には影響を及ぼさなかったと報告している。また、Kitabgi ら<sup>16)</sup>は、ラット分離膵ラ氏島の灌流実験で、neurotensin は低濃度のブドウ糖（3 mM）で incubation し

た時は、グルカゴンとインスリンの分泌はみられたが、高濃度のブドウ糖（23 mM）で incubation すると、グルカゴンとインスリンの分泌はみられなかったと報告している。

以上のように、neurotensin のグルカゴンとインスリンの分泌作用についてのこれらの報告結果は、必ずしも一致していない。その理由として、各々の実験における実験動物および実験方法の差異をあげることができよう。今回著者のえた neurotensin の急速投与と持続注入投与の結果は、実験方法が異つてはいるものの、グルカゴンとインスリンの分泌作用の点では、同じイヌでえた Ukai らと Kaneto らとの結果と一致している。しかし、著者のえた Neurotensin 10 $\mu$ g/kg の正常犬への急速投与で、グルカゴンが120分間にわたる有意の増加を示したことと、インスリンが二峰性の変動を示したことは、これまでの報告の中にはみられない。

neurotensin 0.5 $\mu$ g/kg/min 30分間の持続注入投与の結果をみると、上膵十二指腸静脈血のグルカゴン濃度は、neurotensin 注入後20分まで有意に増加しているが、注入終了時の30分には減少し、それ以後はもはや有意の増加はみられていないので、neurotensin の膵に対する直接作用は、一過性のものと思われる。したがつ

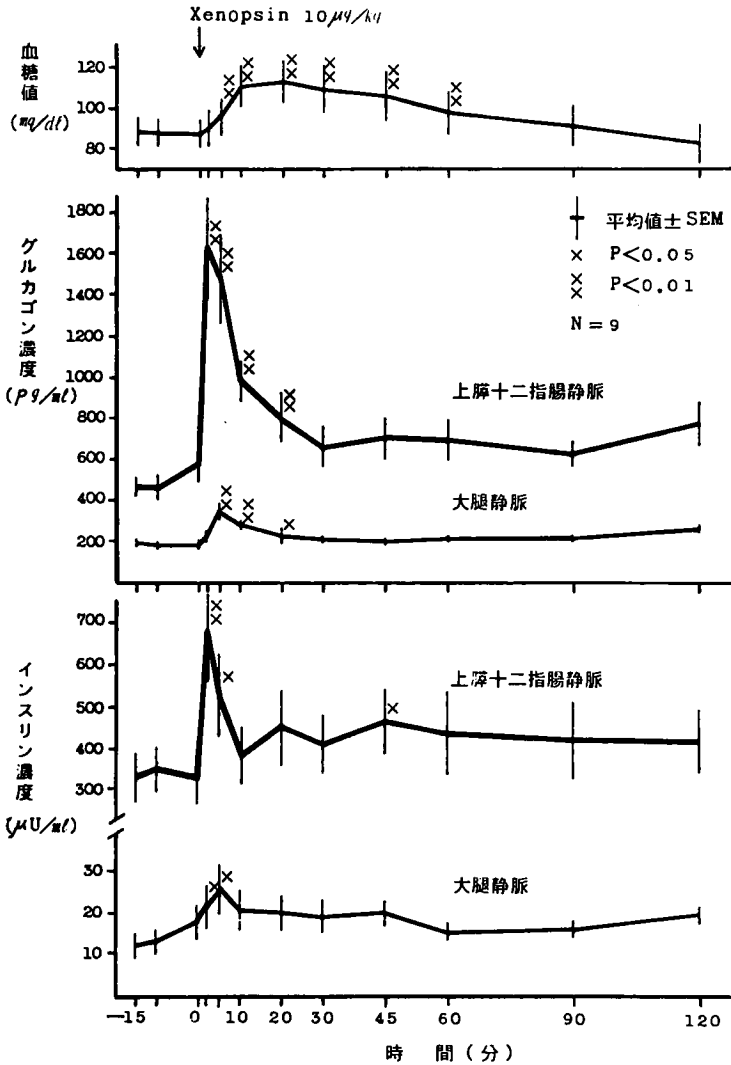


図5 正常犬における Xenopsin 10 $\mu$ g/kg の急速注入法による血糖, グルカゴン, インスリンの変動

て, neurotensin 10  $\mu$ g/kg の急速投与により, 上臍十二指腸静脈血のグルカゴン濃度が, 2分と5分で急速に増加したのは, neurotensin の膵に対する直接作用によるものであろう。しかし, 10分以後漸減し45分で低値を示した後, 軽度ではあるが再び増加した。この実験後半でみられたグルカゴン濃度の増加は, neurotensin の膵に対する直接作用以外の二次的なものを受けている可能性があると思われる。neurotensin には, 急速かつ著明な降圧作用, チアノーゼ作用<sup>2)</sup>, 体温降下作用<sup>8)</sup>などがあるが, これらの作用は実験動物にとっては, かなりのストレスとなっていることは否定できない。著者が実験中に行った血圧の変動

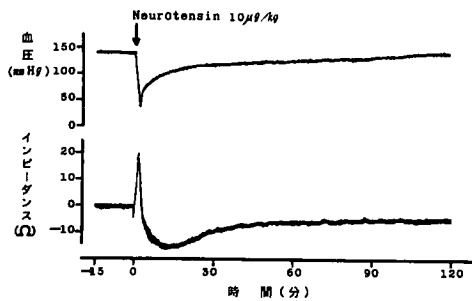


図6 正常犬における Neurotensin 10 $\mu$ g/kg の急速注入時における血圧とインピーダンスの変動

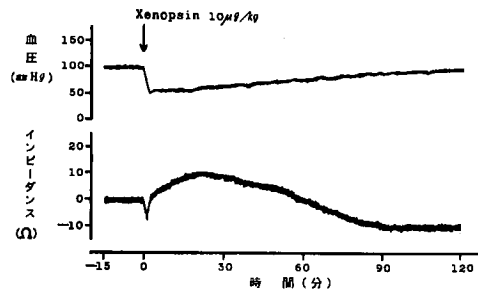


図7 正常犬における Xenopsin 10 $\mu$ g/kg の急速注入時における血圧とインピーダンスの変動

をみると、neurotensin 投与後血圧は急速に低下し、2分で前値のほぼ1/3の最低値を示し、以後次第に回復していった、前値に復したのは110分後であった。また、この時同時に行った膵組織内のインピーダンス測定では、インピーダンスの低下がみられ、膵組織の血流量の増加が示唆された。このneurotensinによる降圧作用の結果、カテコールアミンの分泌亢進をきたしたと思われる。一方、neurotensinは、ラットにおいてACTHの分泌をきたすことが知られている<sup>9)</sup>が、今回著者は、neurotensin 10 $\mu$ g/kg 投与時に大腿静脈血中のコーチゾール濃度を測定してみた。その結果、有意ではなかったがコーチゾール濃度は、neurotensin 投与後急速に増加し、その増加は実験終了時の120分まで持続した。このことは、neurotensinがACTH分泌亢進と同様に、直接コーチゾールの分泌亢進作用も有する可能性を示すものであると同時に、neurotensinによる降圧作用あるいはその他のストレスによる二次的な影響によるコーチゾール分泌をきたしたと思われる。以上のことよりneurotensin 10  $\mu$ g/kgの正常犬への投与でみられたグルカゴン濃度の実験後半においても続いた有意の増加は、大量のneurotensinの投与による実験動物に対するストレスによって、カテコールアミンや下垂体副腎皮質系ホルモンの分泌が増大したため、これらのもつグルカゴン分泌作用<sup>22),23)</sup>により、二次的にグルカゴンが増加したものと考えられる。

正常犬へのneurotensin 10 $\mu$ g/kgの急速投与によって、インスリン濃度は二峰性の変動を示した。neurotensin 投与後5分でみられた第一のピークは、neurotensinの膵に対する直接作用の結果と思われる。しかし、45分にみられた第二のピークについては、neurotensinの膵に対する直接作用の結果とは断定し難い。この原因については、次のようなことが考えられる。すなわち、neurotensinの持続注入投与時には急速投与に比べて、血糖上昇作用が弱く、この時のインスリン濃度の変動には二峰性がみられなかったことより、neurotensinの急速投与時の血糖上昇作用の持続の結果、二次的にインスリンの分泌が刺激されて第二のピークを形成し

た可能性がある。さらに、neurotensinの投与によりACTHの分泌亢進、あるいは今回の実験でみられたコーチゾールの分泌亢進も、この第二のピークを形成した一因とも考えられる。このことは、下垂体摘出犬へのneurotensinの急速投与の結果では、インスリン濃度が二峰性の変動を示さなかったことより推測されるところである。

下垂体摘出動物では、正常に比べて血糖の低下<sup>24),25),26)</sup>、インスリン濃度の減少<sup>24)-27)</sup>、グルカゴン濃度の増加<sup>25)</sup>、副腎のカテコールアミン含量の減少<sup>28)</sup>などがみられることが報告されている。この血糖の低下とインスリン濃度の減少については、肝glycogenの放出低下によるものと考えられている<sup>26)</sup>。さらに、下垂体摘出犬では膵組織の委縮がみられるとの報告もある<sup>29)</sup>。Carrawayら<sup>3)</sup>は、術後4日目の下垂体摘出ラットを使って、neurotensinの血糖上昇作用は正常ラットに比べて低下していたと報告している。さらに、下垂体摘出ラットに副腎皮質ホルモンの補充療法を行ったところ、肝glycogenの量は増加し、neurotensinによる血糖上昇作用も回復したと述べている。彼らは、下垂体摘出ラットのneurotensinによる血糖上昇作用の低下は、下垂体摘出によって生じた肝glycogen量の低下によるものであろうとしている。

今回著者は、術後10~14日の下垂体摘出犬を使って実験を行ったが、実験時には正常犬に比べて、neurotensin投与前の血糖値は低下し、グルカゴンとインスリン濃度も減少していた。特にインスリンの減少が著明であった。下垂体摘出後副腎皮質ホルモンの補充は行っていないので、実験時には肝glycogen量はかなり低下していたと思われる。このような状態でneurotensin 10 $\mu$ g/kgを上臍十二指腸動脈より急速に投与した結果では、大腿静脈血の血糖値、グルカゴンおよびインスリン濃度には、有意の変動がみられなかった。しかし、上臍十二指腸静脈血のグルカゴン濃度は、neurotensin投与後5分で有意に増加し10分で頂値を示した後漸減した。この変動は正常犬に比べてその頂値は遅延し、増加量もほぼ1/2に減少していた。一方、上臍十二指腸静脈血のインスリン濃度は、neuroten-

sin 投与後5分に頂値を示す有意の増加がみられたが、これは正常犬に比べてその増加量は著しく少く、正常犬のほぼ1/12にすぎなかった。このように、下垂体摘出犬においても neurotensin の膵に対する直接作用がみとめられたが、その作用は正常犬に比べて著しく弱く、特にインスリンにおいて著明であった。

xenopsin<sup>11)</sup>は neurotensin<sup>1)</sup> と類似の一次構造をもっている。すなわち、C 端部の pentapeptide が非常に類似していて、C 端より三番目のアミノ酸が tryptophan と tyrosine の差だけである (図1)。しかも両者ともこのC 端部の三つのアミノ酸に活性中心があることもわかっている<sup>11),30)</sup>。また、xenopsin は neurotensin と類似の生理作用をもっていることが報告されている<sup>8),12)</sup>。

xenopsin の膵内分泌におよぼす影響については、田中ら<sup>15)</sup>のラット灌流膵における *in vitro* の実験がある。それによると、xenopsin は一過性のグルカゴン分泌を有するが、インスリン分泌作用は無いと述べている。

今回著者は、正常犬を使って xenopsin のグルカゴンとインスリン分泌作用について観察し、neurotensin のそれらの作用と比較した。

xenopsin 10 $\mu$ g/kg を正常犬の上臍十二指腸動脈内へ急速注入した結果では、大腿静脈血の血糖値は xenopsin 投与後5分で有意に増加し、20分で頂値を示した後漸減して、120分で前値に復した。xenopsin の血糖上昇作用は、ラットにおいては neurotensin のそれよりも弱い<sup>30)</sup>との報告があるが、今回の実験結果では上述のように neurotensin のそれよりもやや強くかつ持続時間も長かった。このことは、実験動物と実験方法の差によるものと思われる。

今回の実験では、上臍十二指腸静脈血のグルカゴン濃度は、xenopsin 投与後2分で急速に有意に増加し頂値を示した。しかし、以後漸減して30分以後は有意の増加を示さなかった。大腿静脈血のグルカゴン濃度は低値であったが、上臍十二指腸静脈血グルカゴンとはほぼ同様の変動を示した。これによって xenopsin には neurotensin とほぼ同様の膵グルカゴン分泌への直接作用が存在するとの結果をえた。このように、

xenopsin 投与時のグルカゴン濃度の増加量は、xenopsin 投与後20までは neurotensin 投与時のそれとほぼ大差はなかった。しかし、neurotensin 投与時にみられた45分以後の有意の増加は xenopsin 投与時にはみられなかった。これは、xenopsin のもつ降圧作用やチアノーゼ作用などが、neurotensin よりは軽度のために、実験動物におこしたストレス状態が、neurotensin 投与時より軽度であったことによると思われる。今回の xenopsin 投与時にしらべた血圧の変動をみると(図7)、xenopsin 投与後2分で急速に低下し、その後ゆっくり回復し100分ではほぼ前値に復した。この降圧作用は、neurotensin 投与時に比べて軽い傾向がみられた。これは、Carraway ら<sup>30)</sup>のラットを使っての xenopsin と neurotensin の降圧作用とチアノーゼ作用を比較した実験で xenopsin の方が neurotensin より2割程度それらの作用が弱かったとする報告に一致していた。また、今回の実験中に膵組織内のインピーダンスを測定したところ、xenopsin の投与によりインピーダンスの上昇がみられ、膵組織の血流量の減少が示された。

上臍十二指腸静脈血のインスリン濃度は、xenopsin 投与後2分で急速に有意に増加して頂値を示した。その後一担減少した後45分で再び軽度の増加を示す二峰性の変動がみられた。大腿静脈血のインスリン濃度は、2分より有意に増加し5分で頂値を示した後漸減した。xenopsin 投与時のインスリン濃度の増加は neurotensin 投与時のそれに比べて軽度であったが、上臍十二指腸静脈血では neurotensin でみられたと同様の二峰性の変動がみられた。この第二のピークの成因については明らかではないが、neurotensin のところで述べたと同じような現象が生じているためと推定される。

neurotensin はじめウシの視床下部より抽出されたペプチドであるが、その後イヌ<sup>31)</sup>、ヒト<sup>32)</sup>、ウシ<sup>33)</sup>など種々の動物の消化管にも存在していることが報告されている。また、最近 neurotensin の radioimmunoassay も開発され、これを使って Mashford ら<sup>34)</sup>は、ヒトにおいて摂食後に末梢血液中の neurotensin が増加することを報告している。このように、neurotensin は

中枢神経だけでなく消化管でも合成され、その neurogenic vasodilatation や膵内分泌への直接作用などにより、生理的にもグルカゴンやインスリンの分泌に関与しているものと思われる。

### 結 語

中枢神経ペプチドの一つである neurotensin とその類似物質である xenopsin の膵内分泌に対する影響を検討して以下の結果をえた。

1) 正常犬への neurotensin  $10\mu\text{g}/\text{kg}$  の急速投与により、血糖上昇作用とグルカゴンおよびインスリンの分泌作用をみとめた。グルカゴン濃度は、neurotensin 投与後急速に増加したが、これは neurotensin の膵に対する直接作用によるものと思われた。また、グルカゴン濃度はその後減少したが前値に復することなく120分の実験時間を通して有意の増加を示した。これは neurotensin による血圧の降下やコーチゾールの上昇などのため二次的にグルカゴン分泌が刺激されて生じたものと思われた。一方、インスリン濃度は、neurotensin 投与により二峰性の変動を示した。

2) 正常犬への neurotensin  $0.5\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  の持続注入投与により、血糖上昇作用とグルカゴンおよびインスリンの分泌作用をみとめた。これらは、neurotensin の持続注入中だけに有意の増加がみられたもので、neurotensin のこれらの作用は一過性のものと思われた。しかし、上臍十二指腸静脈血中のグルカゴン分泌の程度はインスリンのそれよりも大であった。

3) 下垂体摘出犬では、血糖値とグルカゴンおよびインスリンの濃度はともに著しく低下していた。neurotensin  $10\mu\text{g}/\text{kg}$  の急速投与によっても血糖の上昇作用はみとめられず、グルカゴンとインスリンの分泌作用も軽度であった。

その程度をみると、上臍十二指腸静脈血でのグルカゴンの増加量は正常犬での1/2に低下しており、インスリンにいたっては1/12にすぎない著しい分泌の低下をみた。そして、正常犬でみられたインスリンの二峰性の変動は、下垂体摘出犬ではみられなかった。このことは、正常犬における neurotensin 大量投与によってもたらされる二峰性のインスリン分泌の一因に下垂体が関与していることを示すものと思われた。

4) 正常犬への xenopsin  $10\mu\text{g}/\text{kg}$  の急速投与により、血糖上昇作用と xenopsin の膵に対する直接作用によるグルカゴンおよびインスリンの分泌作用をみとめた。血糖上昇作用は neurotensin  $10\mu\text{g}/\text{kg}$  の急速投与に比べて、やや強かつ持続的であった。グルカゴン分泌作用は、neurotensin とほぼ同様の直接作用をみとめたが、neurotensin 投与でみられた実験後半にも続く有意の増加はみられなかった。インスリン分泌作用は、neurotensin に比べてやや弱かったが、neurotensin 投与でみられたと同様の二峰性の変動がみとめられた。

以上のように、neurotensin と xenopsin には、膵に対する直接作用のあることが証明された。また、これら二つのペプチドのグルカゴンとインスリンの分泌作用は、インスリンに比べてグルカゴンの分泌作用のほうが強かった。このように、中枢神経ペプチドである neurotensin は薬理的には膵内分泌に関与することが示されたが、生理的にも膵内分泌に何らかの影響をおよぼすものと考えられる。

稿を終るにあたり、御指導と御校閲を受けた大藤真教授に深謝いたします。直接御指導をいただいた香川医科大学河西浩一助教授に深謝いたします。

## 文 献

1. Carraway, R. and Leeman, S.E.: The isolation of a new hypotensive peptide, from bovine hypothalami. *J. Biol. Chem.* **248**, 6854—6861, 1973.
2. Carraway, R. and Leeman, S.E.: The amino acid sequence of a hypothalamic peptide, neurotensin. *J. Biol. Chem.* **250**, 1907—1911, 1975.
3. Carraway, R., Demers, L. and Leeman, S.: Hyperglycemic effect of a hypothalamic peptide. *Fed. Proc.* **32**, 1, 1973.
4. Brown, M. and Vale, W.: Effects of neurotensin and substance P on plasma insulin, glucagon and glucose levels. *Endocrinology* **98**, 819—822, 1976.
5. Brown, M., Villarreal, J. and Vale, W.: Neurotensin and substance P: Effect on plasma insulin and glucagon levels. *Metabolism* **25** (suppl. 1), 1459—1461, 1976.
6. Nagai, K. and Frohman, L.A.: Hyperglycemia and hyperglucagonemia following neurotensin administration. *Life Sci.* **19**, 273—280, 1976.
7. 佐々木英夫, 八幡芳和, 山谷恵一, 富永真琴, 蛭谷功, 安藤晴夫, 片桐忠, 原正雄: ノイロテンシンの血糖上昇作用に関する研究. 日内会誌 **69**(2), 213, 1980.
8. Brown, M., River, J.E. and Vale, W.: Bombesin: potent effects on thermoregulation in the rat. *Science* **196**, 998—1000, 1977.
9. Carraway, R.: The isolation, chemical and pharmacological characterization and synthesis of a new hypotensive peptide: neurotensin. In *Ph. D. Thesis*. Department of Biochemistry, Brandeis University, Waltham, Massachusetts, University Microfilms. 72—32090, p263, 1972.
10. River, C. Brown, M. and Vale, W.: Effect of neurotensin, substance P and morphine sulfate on the secretion of prolactin and growth hormone in the rat. *Endocrinology* **100**, 751—754, 1977.
11. Araki, K., Tachibana, S., Uchiyama, M., Nakajima, T. and Yasuhara, T.: Isolation and structure of a new active peptide xenopsin on rat stomach strip and some biogenic amines in the skin of xenopus laevis. *Chem. Pharm. Bull.* **23**, 3132—3140, 1975.
12. 荒木健伍, 橘真郎, 加藤義則, 田島鉄弥: Xenopsin と Neurotensin の生理作用の比較. 薬学雑誌 **99**, 466—470, 1979.
13. Ukai, M., Inoue, I. and Itatsu, T.: Effect of somatostatin on neurotensin-induced glucagon release and hyperglycemia. *Endocrinology* **100**, 1284—1286, 1977.
14. Kaneto, A., Kaneko, T., Kajinuma, H. and Kosaka, K.: Effects of substance P and neurotensin infused intrapancreatically on glucagon and insulin secretion. *Endocrinology* **102**, 393—401, 1978.
15. 田中亮一, 島健二, 熊原雄一, 松山辰男, 垂井清一郎, 沢崎憲夫: ラット灌流腺における Xenopsin, Neurotensin, Substance P のグルカゴン分泌能. 日内分泌会誌 **54**, 23—28, 1978.
16. Kitabgi, J.D., Kitabgi, P., Brazeau, P. and Freychet, P.: Effect of neurotensin on insulin, glucagon and somatostatin release from isolated pancreatic islets. *Endocrinology* **105**, 256—260, 1979.
17. Tasaka, K. and Akagi, M.: Effect of diphenhydramine, naphazoline and m-amino-( $\alpha$ -aminoethyl)benzyl alcohol dihydrochloride on the nasal mucosa determined by impedance method: a simple method for evaluation of nasal decongestant. *Pharmacology* **14**, 125—139, 1976.
18. Greenwood, F.C. and Hunter, W.M.: The preparation of  $^{131}\text{I}$ -labelled human growth hormone of high specific radioactivity. *Biochem. J.* **89**, 114—123, 1963.
19. Faloona, G.R. and Unger, R.H.: *Methods of Hormone Radioimmunoassay*. ed B.M. Jaffe and H.R. Behrman, Academic Press, New York, p317, 1974.

20. Morgan, C.R. and Lazarow, A.: Immunoassay of insulin using a two-antibody system. *Proc. Soc. Exp. Med.* 110, 29—32, 1962.
21. Ruder, H.J., Guy, R.L. and Lipsett, M.B.: A radioimmunoassay for cortisol in plasma and urine. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 35, 219—224, 1972.
22. Gerich, J.E., Karam, J.E. and Forsham, P.H.: Stimulation of glucagon secretion by epinephrine in man. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 37, 479—481, 1973.
23. Marco, J., Calle, C., Roman, D., Diaz-Fieeicos, Villanueva, M.L. and Valverde, I.: Hyperglucagonism induced by glucocorticoid treatment in man. *N. Engl. J. Med.* 288, 128—131, 1973.
24. Renauld, A., Pinto, J.E.B., Christensen, A.F., Sverdlík, R.C. and Foglia, V.G.: Serum immunoreactive insulin in the hypophysectomized dog. Effect of cortisol replacement therapy. *Horm. Metab. Res.* 2, 157—160, 1970.
25. Ramey, E.R., Lau, V.V., Garcia, M.J. and Penhos, J.C.: Effect of the pituitary and adrenal glands on glucagon secretion. *Diabetes* 21, (suppl. 1), 375, 1975.
26. Wall, J.S., Steele R., Bodo, R.C. DE and Altszuler, N.: Mechanism of insulin hypersensitivity in the physectomized dog. *Am. J. Physiol.* 189, 51—56, 1957.
27. Malaisse, W.J., Malaisse-Lagae, F., King, S. and Wright, P.H.: Effect of growth hormone on insulin secretion. *Am. J. Physiol.* 215, 423—428, 1968.
28. Wurtman, R.J., Casper, A., Pohorecky, L.A. and Bartter, F.C.: Impaired secretion of epinephrine in response to insulin among hypophysectomized dogs. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 61, 522—528, 1968.
29. Tiscornia, O.M. and Dreiling, D.A.: The effect of hypophysectomy on canine pancreatic function. *Surgery* 60, 883—890, 1966.
30. Carraway, R. and Leeman, S.E.: *Peptides: Chemistry, Structure and Biology*, ed. R. Walter, and J. Meienhofer, Ann Arbor Science, Michigan, p 679, 1975.
31. Orci, L., Baetens, O. and Rufener, C.: Evidence for immunoreactive neurotensin in dog intestinal mucosa. *Life Science* 19, 559—562, 1976.
32. Polak, M.J., Sullivan, S.N., Bloom, S.R., Buchan, A. M. J., Brown, M.R. and Pearse, A.G.E.: Specific localisation of neurotensin to the N cell in human intestine by radioimmunoassay and immunocytochemistry. *Nature* 270, 183—184, 1977.
33. Carraway, R., Kitabgi, P. and Leeman, S.E.: The amino acid sequence of radioimmunoassayable neurotensin from bovine intestine. *J. Biol. Chem.* 253, 7996—7998, 1978.
34. Mashford, M.L., Nilsson, G., Rokaeus, A. and Rosell, S.: The effect of food ingestion on circulating neurotensin-like immunoreactivity (NTLI) in the human. *Acta Physiol. Scand.* 104, 244—246, 1978.

## The effects of neurotensin and xenopsin on glucagon and insulin secretion in dogs

Ko KAWAMURA

The 3rd Department of Internal Medicine, Okayama University Medical School

(Director : Prof. T. Ofuji)

The effects of synthetic neurotensin and xenopsin on plasma glucagon and insulin secretion were investigated using dogs. Neurotensin and xenopsin were injected rapidly or infused for 30 min into the superior pancreaticoduodenal artery. Plasma glucagon and insulin in the superior pancreaticoduodenal (pancreatic) vein and femoral vein were measured by radioimmunoassay.

In normal dogs, rapid administration of neurotensin (10  $\mu$ g/kg body weight) brought about mild hyperglycemia and a rapid and sharp increase of plasma glucagon and insulin levels in the pancreatic and femoral veins. Though the plasma glucagon level in the pancreatic vein showed a nider at 45 min, the glucagon response maintained a significant increase for 120 min. A biphasic insulin response with the second peak at 30 min was noted in the pancreatic and femoral veins. The blood pressure was 30% of the initial value at 2 min after neurotensin administration and returned to the initial level at the end of the experiment. An insignificant elevation of the plasma cortisol level was observed after neurotensin administration. These vaso-circulatory changes and the increase of plasma cortisol concentration by neurotensin administration were assumed to influence the increase of glucagon in the latter period of the experiment and the formation of second peak of insulin level.

In normal dogs, neurotensin (0.5  $\mu$ g/kg/min) infusion brought about mild hyperglycemia and a rapid and sharp increase of plasma glucagon and insulin in the pancreatic and femoral veins, during the infused period of 30 min; however these responses were smaller than those for the rapidly injected neurotensin.

In hypophysectomized dogs, the basal level of plasma glucose, pancreatic glucagon and insulin decreased to 52%, 48%, 11% of normal dogs respectively. Neurotensin (10  $\mu$ g/kg body weight) administration resulted in no elevation of blood glucose. Neurotensin has little effect on glucagon and insulin secretion. A biphasic insulin secretory pattern observed in normal dogs was not demonstrated in hypophysectomized dogs. It seems that the pituitary gland plays some role in the neurotensin-induced insulin secretion.

In normal dogs, rapid administration of xenopsin (10  $\mu$ g/kg body weight) brought about mild hyperglycemia and a rapid and sharp increase of plasma glucagon and insulin in the pancreatic and femoral veins. Glucagon secretory activities were the same as with neurotensin but insulin secretory activities were smaller.

Neurotensin and xenopsin appeared more potent inducers of glucagon in the present experiment.

Neurotensin and xenopsin appeared to stimulate glucagon and insulin secretion not only by neurogenic vasodilatation, but also by a direct action on pancreatic alpha and beta cells.