反芻動物における膵内分泌に関する最近の研究

佐々木 康之

東北大学農学部, 仙台市 980

Recent Progress in Researches on Endocrine Pancreas in Ruminants

Yasuyuki SASAKI

Faculty of Agriculture, Tohoku University, Sendai-shi 980

Reid¹⁾は1951年に、インスリン投与めん羊の血糖低下が非反芻動物に比較して緩徐であり、非反芻動物ではインスリンショックを招くほどの低血糖にめん羊がよく耐えることを報告し、反芻動物のインスリン感受性が非反芻動物より低いものと考えた。さらに、反芻動物では消化管からのブドウ糖吸収が認められず、血糖値の低いこともあって、代謝調節の中心に位置するはずのインスリンの反芻動物における役割が再確認されるまで、その重要性認識の点で多少の混乱があった。

非反芻動物ですでに確認されているように、反芻動物でもインスリンが物質代謝調節のかなめとなっていることに疑いはない。例えば、膵摘出あるいはアロキサン投与でインスリン欠乏状態に陥ると、反芻動物でもブドウ糖、酢酸の利用が低下するとともに脂肪酸動員が活潑になるなど、非反芻動物で認められる様な代謝異常が生ずる^{2,3)}。また、脂肪組織におけるブドウ糖、酢酸利用におよぼすインスリンの効果も、非反芻動物と同様に反芻動物でも認められる⁴⁻⁶⁾。

YALOW and BERSON⁷⁾により開発されたインスリンラジオイムノアッセイが普及するようになって、反芻動物分野における膵内分泌研究も、1960年代に入って活潑に行われるようになった。以下に、非反芻動物との対比を交えながら、反芻動物膵内分泌研究の現況を俯瞰したい。

インスリン分泌の日内変動とその調節

飼料の消化吸收過程が非反芻動物より長時間にわたる

反芻動物では、第一胃から下部消化管への内容物移動が連続的に行われる。摂食後の栄養素吸収の高まりも持続的である。反芻動物のインスリンおよびグルカゴンの日内変動はこのような消化吸收過程と密接に関連し、変動の振幅は摂食時に顕著である。成長ホルモン分泌の変動も摂食時に著しい⁸⁻¹¹⁾。めん羊およびうしで、摂食後に血漿インスリン濃度が上昇し^{10,12-18)}、飼料の種類によってはヒトの食事後のインスリン濃度上昇と同程度に早いこともある。一般に摂食 2~4 時間後にインスリンレベルが上昇するが摂食速度が早ければ4時間以内に最高値に達する⁹⁾。哺乳仔めん羊の血漿インスリンおよびブドウ糖濃度の上昇は成めん羊よりも、むしろヒトで見られる変化に近い¹⁰⁾。一日一回の飼料給与をうけているめん羊で、12時間後に追給飼するとき、インスリンレベルはさらに高まる⁹⁾。一日一回の給飼条件で、飼料給与量が多くなるにつれて摂食後の高インスリンレベルの持続時間が延長する⁹⁾。飼料の種類によって摂食にともなうインスリン分泌も変化し、乾草で弱く、濃厚飼料で高い^{15,17,18)}。BASSETT は多種類の飼料について摂食後のインスリンレベルを調査し、可消化有機物含量の高いほど摂食後のインスリン濃度が高まるとしている⁸⁾。未処理カゼインよりもホルマリン処理カゼイン添加飼料で、摂食後のめん羊血漿インスリン濃度が高い¹⁹⁾。また、第一胃内醗酵をうけぬように処理されたタンパクを添加した飼料でも、未処理のものより摂食後の血漿インスリン濃度上昇が著しい²⁰⁾。このことは、第四胃以下の消化管への飼料タンパクの流入が、インスリン分泌刺激要因となる

ことを示唆している。

摂食後にみとめられるインスリン分泌亢進は基本的に非反刍動物でみとめられるのと同様の現象であるが、インスリン分泌を亢進させる要因は非反刍動物と異なる。非反刍動物では摂食後の血糖値上昇がインスリン分泌を刺激するが、反刍動物では食餌性高血糖は殆ど認められない。濃厚飼料多給で血糖値の上昇することはあってもインスリン濃度上昇はこれに先行する^{9,16)}。反刍動物では非反刍動物と異なって血糖値とインスリン濃度の相関が低く^{8,16,21)}、外因性ブドウ糖投与でインスリン分泌の著増は認めるのだが、摂食後のインスリン分泌亢進に内因性血漿ブドウ糖濃度の変動が関与する可能性は小さい。

MANNs and BODA²²⁾はプロピオン酸および酪酸の静脈投与でめん羊血漿インスリン濃度が著しく上昇することを見出した。その後この事実は多くの研究者により追認され^{13,16,18,23)}、酪酸のインスリン分泌刺激作用は微弱であることも明かにされた。吉草酸も強い刺激作用をもつ²⁴⁾。これらの酸の作用がラット、家兎、ブタなどでは認められないことから、この作用は反刍動物に特異的にみられる効果であると考えられている²³⁾。酪酸投与時に血糖値が高まるので、酪酸のインスリン分泌刺激作用が高血糖を介する二次的効果によるものではないかと疑われたが、*in vitro*の実験は酪酸の膵B細胞直接刺激作用を示している²⁵⁻²⁷⁾。

摂食後に第一胃内VFA生産が増加すること、およびVFAがインスリン分泌刺激作用をもつことから、摂食後のインスリン分泌亢進とVFAの関連についてさまざまな議論がかわされている。この問題は、生理的条件下で反刍動物のインスリン分泌を調節する機構を解明するという難題ともからんで、研究者によって以下のような見解のへだたりがある^{20,28,29)}。

第一胃壁から吸収されて門脈に流入したプロピオン酸および酪酸の殆ど全ては肝を一度通過するだけで除去され³⁰⁾、末梢血に出現する割合はきわめて小さい。いっぽう、門脈血酪酸のかかなりの部分は肝を通過して末梢血に現われる。だが末梢血VFAの大部分を占める酪酸のインスリン分泌刺激作用は無視し得るほど小さい^{23,31)}。プロピオン酸、酪酸の静脈投与で、確かにインスリン分泌が増加するが、その場合これらの酸の血中濃度はおそらく生理的範囲をはるかに上まわるものと考えられる。通常摂食後の第一胃内濃度上昇範囲を越えない程度に、めん羊第一胃にVFAを投与するときインスリン分泌増が認められない^{13,32)}。摂食後の末梢血VFA濃度、酪酸濃度と血漿インスリン濃度間に正の相関が認められる

が^{9,18)}、両者の変化が単に平行しているということだけでは因果関係を証明することにはならない。ホルマリン処理タンパク添加飼料では未処理のばあいより第一胃内VFA生産が低いにもかかわらずインスリン分泌は逆に高い¹⁹⁾。これらの事実を挙げてBASSETT^{20,28)}、STERN *et al.*³²⁾は摂食後のインスリン分泌調節に果す血中VFAの効果について疑問を抱いている。

これに対して、絶食めん羊第一胃に生理的濃度のVFAを注入するときインスリン分泌が認められる²⁹⁾。生理的用量のVFA門脈内投与でインスリン分泌が増加するなどの証拠に基いて³¹⁾、TRENKLEは、第一胃内VFA産生増加が反刍動物摂食後のインスリン分泌調節に関与すると反論している。

摂食後のインスリン分泌増加に関与するVFAの効果をも完全に否定することはできないまでも、VFAのみが関与すると考えることも難しく、これ以外の調節因子の関与を考慮する必要がある。

ヒト・イスなど非反刍動物でタンパク食摂食後にインスリン分泌の高まることが知られている³³⁾。この分泌増加の一部は血漿アミノ酸濃度上昇によるものであり、他はタンパク摂食により分泌刺激をうけた消化管ホルモンのもつインスリン分泌刺激作用を介するものと考えられている³³⁾。めん羊でも高タンパク飼料給与時にインスリン分泌が高まり易い傾向にある⁸⁾。めん羊のばあい摂食後の血漿アミノ酸濃度はむしろ低下する^{9,13)}。また、消化管より吸収されるアミノ酸の大部分はめん羊肝で除去され、末梢血アミノ酸濃度は必ずしも吸収の程度を反映しない³⁴⁾。各種アミノ酸の静脈投与でインスリン分泌の生ずることはめん羊でも認められているが^{16,24,35)}、それに要するアミノ酸投与量は生理的用量をはるかに越えるものである。摂食後のインスリン分泌増加を血漿アミノ酸の変化から説明できるとは考え難い。

ELRICK *et al.*³⁶⁾およびMCINTYRE *et al.*³⁷⁾はヒトの耐糖能検査に用いられるブドウ糖静脈投与と経口投与を比較し、経口投与でインスリン分泌の強いことを見出した。この増強効果が、消化管内ブドウ糖により分泌刺激される消化管ホルモンによるものであることが明らかにされて以来、各種消化管ホルモンのインスリン分泌刺激作用が注目されるようになった。ガストリン投与はヒトでインスリン分泌を刺激するが³⁸⁾、ヒト食事後のインスリン濃度上昇に関与する内因性ガストリンの効果は大きなものでない³⁹⁾。テトラガストリン投与でめん羊インスリン分泌が僅かに増加するが⁴⁰⁾、乾乳牛、泌乳牛で摂食後の血漿ガストリン濃度に変化は認められず、哺乳子牛で上昇するので⁴¹⁾、成反刍動物摂食後のインスリン分泌

亢進に関与する内因性ガストリンの効果はきわめて少ないものと考えられる。セクレチン投与でヒトのインスリン分泌が増加する⁴²⁻⁴⁵⁾。その効果は高血糖で顕著になる⁴⁶⁾。山羊およびめん羊ではセクレチンのインスリン分泌刺激作用は殆ど認められないが^{40,47)}、大量投与で僅かに刺激作用があらわれる⁴⁸⁾。CCK-PZ はヒト⁴⁹⁾、めん羊^{40,48)}、山羊⁴⁷⁾などでインスリン分泌を刺激する。CCK-PZ 様生理活性をもつ decapeptide セルレインもイヌ⁵⁰⁻⁵²⁾、ヒト^{53,54)}、めん羊 (佐々木・未発表)、ラット⁵⁵⁾でインスリン分泌刺激作用が認められる。GIP (gastric inhibitory polypeptide) の刺激効果はヒト⁵⁶⁾、イヌ⁵⁷⁾で知られているが、反芻動物に関する報告は見当らない。粗製 CCK-PZ 標品に GIP が混在し、GIP 抽出後の精製 CCK-PZ にはインスリン分泌刺激作用が認められないという報告がある⁵⁸⁾。VIP (vasoactive intestinal polypeptide) のインスリン分泌に及ぼす効果が非反芻動物で注目されているが^{59,60)}、反芻動物では、少くともめん羊では、VIP 投与によって血漿インスリン濃度は上昇しない⁴⁰⁾。VIP 本来の作用が血流増加作用であることからその insulinotropic action は少ないものと考えられている。

単独で投与するとき、殆どの消化管ホルモンのインスリン分泌能は弱く、かつ一過性である。その作用は高血糖やタンパク食摂取時に強くあらわれる。飼料摂取後の消化管ホルモン分泌動態は、反芻動物では殆ど明かにされていないが、反芻動物においても摂食後のインスリン分泌亢進に消化管ホルモンが関与するという考えは魅力的であり、特に、糖の共存を必要とすることなしにインスリン分泌を促進する唯一の消化管ホルモンである CCK-PZ⁶¹⁾ の役割を今後明らかにする必要があるものと考えられる。

成めん羊および仔めん羊の摂食開始 5 分以内に一過性インスリン分泌が認められる^{10,62)}。この反応は sham feeding めん羊でも観察される¹⁰⁾。また、ブドウ糖刺激インスリン分泌も摂食時後半よりも摂食直後で高い^{63,64)}。アトロピン処理仔めん羊では一過性分泌が消失するので²⁰⁾、この反応は副交感神経を介する反射経路を経るものと考えられる。同様の応答反応がイヌでも確認されている^{65,66)}。ラ島 B 細胞に副交感神経の分布することは非反芻動物でよく知られており⁶⁷⁾、迷走神経電気的刺激でインスリン分泌が促進される^{68,69)}。めん羊でも頸部迷走神経切断で血漿インスリン濃度が低下し、切断遠心端刺激で上昇する⁷⁰⁾。

めん羊のインスリン分泌量は $8.7 \text{ mU/kg}\cdot\text{hr}$ である⁷¹⁾。この値は非反芻動物の $12\sim 18 \text{ mU/kg}\cdot\text{hr}$ よりもかなり低い。絶食めん羊ではさらに分泌量が低下する

($3.4 \text{ mU/kg}\cdot\text{hr}$)。

グルカゴン

グルカゴンは非反芻動物で認められるように反芻動物においても、肝よりのブドウ糖放出を促進して血糖を上昇させる作用をもっている^{71,72)}。この作用はアロキサン糖尿めん羊で顕著にあらわれる⁷³⁾。めん羊肝からのブドウ糖放出はグルカゴンのグリコーゲン分解および糖新生促進作用を介する⁷⁴⁾。ソマトスタチン投与アロキサン糖尿めん羊のブドウ糖生成は $15\sim 20\%$ 減少し⁷⁴⁾、臍摘出めん羊よりもアロキサン糖尿めん羊で高血糖、糖尿、タンパク分解が著しい⁷⁵⁾。めん羊肝におけるグルカゴンの糖新生促進は、糖新生経路の key enzyme, pyruvate carboxylase の活性化とアラニン、グルタミンなど糖新生基質とりこみの増加によるものである⁷³⁾。酪酸、プロピオン酸からの糖新生もグルカゴンによって促進される^{73,77)}。ウシ肝スライスにおけるビルビン酸からの糖新生が dibutyl cAMP によって促進されることからすると、グルカゴンの作用は反芻動物でもおそらく adenylyl cyclase 系を介するものと考えられる⁷⁸⁾。グルカゴンのプロピオン酸からの糖新生促進効果は *in vitro* でも確かめられている^{79,80)}。

グルカゴン連続注入によりめん羊血漿遊離脂肪酸濃度が一過性に上昇したのち低下する⁷²⁾。一過性上昇はグルカゴンの脂肪酸動員直接作用によるものであり、その後の低下はグルカゴンにより分泌されたインスリンの脂質分解抑制作用によるものである。寒冷曝露めん羊ではインスリン分泌が著しく抑制されており、グルカゴンによる脂肪酸動員が強くあらわれる⁸¹⁾。インスリン分泌を抑制しつつグルカゴンを投与するとめん羊血漿グリセロールが増加する^{73,82)}。*in vivo* ではグルカゴンの脂肪分解が認められるが、反芻動物の *in vitro* の実験結果はグルカゴンの脂質分解促進作用を認めていない⁸³⁾。

グルカゴンはヒト⁸⁴⁾およびラット⁸⁵⁾でアミノ酸の体組織における動静脈差や蓄積に影響を与えないが、反芻動物では肝におけるアミノ酸とり込みを促進し⁷³⁾、アラニンからのブドウ糖生成を増す⁸⁶⁾。その結果血漿アミノ酸が低下し末梢組織へのアミノ酸供給が減少するものと考えられる。

めん羊臍よりのグルカゴン分泌量は $5\sim 7 \mu\text{g/hr}$ で、インスリンの $1/2\sim 1/3$ に相当する⁸⁷⁾。

高血糖はめん羊臍グルカゴン分泌を抑制し、低血糖およびカテコラミンは分泌を促進する^{13,73,88)}。めん羊摂食後に臍グルカゴン分泌が増す^{13,89)}。仔ウシ哺乳後に血漿グルカゴン濃度が上昇する⁹⁰⁾。グルカゴンは肝よりのブ

ドウ糖放出を高める作用をもつが、摂食後にインスリン分泌も同時に高まるので、肝に達する両ホルモン比はほぼ一定であり、摂食後の肝ブドウ糖放出の恒常性が維持される²⁰⁾。実験的 VFA 投与でめん羊および山羊のグルカゴン分泌が増加する^{13,88,91)}。カゼイン水解物、アミノ酸混合液の第四胃注入、アミノ酸静脈投与でグルカゴン分泌が増す^{88,91,92)}。臍グルカゴン測定は難しさもあって、反芻動物における分泌動態はインスリン、成長ホルモンほど研究が進んでいない。

1966 年 UNGER *et al.* によって大量の GLI (glucagon like immunoreactivity) が臍以外に腸管にも存在することが明らかになった。このものは enteroglucagon, gut glucagon, gut type glucagon などさまざまな名称であらわされているが、ラジオイムノアッセイによるグルカゴンの概念を整理するため、以下のような名称の統一が提唱されている。臍より抽出したグルカゴンおよび腸管抽出物のグルカゴン分画の双方に交叉反応を示す抗体で測定される GLI を Total GLI と呼び、臍グルカゴンに特異性のきわめて高い抗体で測定された値を日本糖尿病学会では GI (glucagon immunoreactivity)、国際的には IRG と呼ぶ。Total GLI から GI あるいは IRG を差引いた値を GLI と呼ぶ。

BERZINS⁹³⁾ は穀類多給でめん羊、ウシの血漿 Total GLI が増すが、IRG 濃度は粗飼料給与時とほぼ同レベルであることから、穀類多給によって GLI が増加することを報告している。十二指腸内ブドウ糖投与で Total GLI が増し、IRG が低下する。アミノ酸投与では Total GLI および IRG が増加するので、GLI 放出に消化管内ブドウ糖の関与することが示唆される。

Energy partition とインスリン分泌

肉用牛は産肉性に優れるいっぽう産乳性が低く、乳用牛の産乳性はきわめて高い。肉用牛は飼料エネルギーを体組織成分蓄積に優先的に利用し、産乳に利用されるエネルギーは少ない。対照的に、乳用牛の年間泌乳量は 5,000 kg に達し、最大泌乳時には日量 30 kg に達する。高泌乳時には生体に吸収される飼料由来エネルギーの大部分を産乳に利用し、もし産乳エネルギーが不足するときには蓄積エネルギーを動員して産乳にふりむける。実際に、ほぼ同体重 (約 450 kg) の肉用牛および乳用牛で飼料給与量を同じくしたばあい、泌乳開始 85 日後までに、肉用牛は体重 44 kg 増加しつつ 518 kg を産乳し、乳用牛は体重を 45 kg 減少させながら 1673 kg を産乳する⁹⁴⁾。これほど顕著ではないが、同品種内にも同様の傾向のあることが認められており、低泌乳牛では泌乳開

始 67 日後までの増体重 39 kg、産乳量 837 kg であるのに対して、高泌乳牛では体重減 52 kg、産乳量 1352 kg であったと報告されている⁹⁵⁾。品種間あるいは品種内に認められるこのようなエネルギー利用方向性の差異は、元来遺伝的に決定されるものと理解できるが、energy partition の調節に種々の内分泌機能の関与することは疑いない。反芻動物では、主として泌乳牛について energy partition と内分泌諸機能の関連について研究が進められており、エネルギー利用方向性の調節に成長ホルモン、甲状腺ホルモンなどとともに、インスリンの関与することが知られている。

KOPROWSKI⁹⁶⁾ は泌乳開始後 4~44 週にわたって血清インスリン濃度の推移を追跡し、泌乳量の減少とともに徐々にではあるがその濃度が 20 uU/ml から 100 uU/ml に著増することを明らかにした。この事実はその後の報告によって追認され、さらに、分娩後 2~4 週の最大泌乳時に血漿インスリンレベルが最も低下し、以後、泌乳量の低下にともなって上昇することが確認された^{97,98)}。同個体におけるこのような変化に加えて、高泌乳牛の血漿インスリン濃度は泌乳期全体を通して低泌乳牛より持続的に低いことを HART *et al.* は報告している⁹⁹⁾。乳用牛の血漿インスリン濃度日内変動は肉用牛のそれと明らかに異なっている。血漿インスリンレベルは乳用牛で一般に低く、日内変動に乏しいが、肉用牛ではインスリンレベルが高く摂食後のインスリン分泌亢進が著しい¹⁰⁰⁾。ブドウ糖、プロピオン酸投与によるインスリン分泌亢進は泌乳中できわめて低く、乾乳牛で高い^{101,102)}。泌乳中の乳用牛の血漿遊離脂肪酸濃度は同様の肉用牛より高い。これは、脂質合成促進、分解抑制作用をもつインスリンの分泌が乳用牛で低く、肉用牛で高いためと説明される⁹⁹⁾。また、インスリンはアミノ酸のタンパクのとり込みを促進し、タンパク分解を抑制するなど、同化作用促進ホルモンであることを考慮すれば、肉用牛、乾乳牛でその分泌が高く泌乳中の乳牛で最も低いことは energy partition の面からみてきわめて合目的的であると考えられる。臍よりのインスリン分泌量は泌乳牛で乾乳牛の約 30% に低下しており、いっぽう肝でのインスリン除去率は泌乳牛で 60%、乾乳牛で 85% と報告されている¹⁰³⁾。

外因性インスリン投与は、おそらく乳腺での脂肪酸とり込みを増加させるために¹⁰⁸⁾、乳脂率を高める¹⁰⁴⁾。しかし、通常飼育条件下における内因性インスリンの乳脂肪率におよぼす影響に関しては別の説明が与えられている。一般に濃厚飼料多給下にある泌乳牛では、血糖およびインスリンレベルが高まる。ブドウ糖およびインスリ

ンは脂肪組織の lipoprotein lipase 活性を高めて、脂肪組織への脂肪酸とり込みを増し脂質合成を促進する。そのため、乳腺への脂肪酸供給が低下し、乳脂率が低下する¹⁰⁶⁾。同一飼料条件下で低泌乳牛乳脂率の低いことを説明するのに HART *et al.* もこの考えを支持している⁹⁹⁾。

低泌乳牛乳腺におけるブドウ糖消費は高泌乳牛に比較して低いにもかかわらず、飼料条件が同じであれば両者の血糖値はほぼ等しい⁹⁹⁾。低泌乳牛ではインスリンレベルが高いため肝、筋、脂肪組織のブドウ糖利用が促進されるなど、乳腺以外の組織におけるブドウ糖消費が高泌乳牛より高いものと考えられる。インスリン投与によって乳量が低下するが、ブドウ糖を投与すれば乳量は回復する^{106,107)}。

乳腺で消費されるブドウ糖の起原は肝における糖新生に求められる。グルカゴンは反芻動物肝における糖新生を促進するが、乳腺のブドウ糖要求が最高に達し、肝での糖新生量が増加しなければならない最大泌乳時のめん羊肝細胞のグルカゴン結合能は乾乳時よりむしろ低下し、泌乳の進行とともにグルカゴンおよびインスリン結合能が高まる⁹⁴⁾。グルカゴンおよびインスリンの作用は標的細胞膜ホルモンレセプターとの結合から始まるが、反芻動物組織におけるこれらホルモンの動向は不明の点が多く、今後、種々の点で独特の代謝特性をもつ反芻動物の諸組織細胞膜レセプターの性質を明らかにする必要があるものと考えられる。

ケトosisとインスリン分泌

反芻動物のケトosisは生産病とも云える代謝病の一つである。primary spontaneous ketosis と呼ばれる乳牛のケトosisは分娩後 3~8 週の高泌乳牛に多発し、pregnancy toxemia と呼ばれるめん羊のケトosisは妊娠末期の多胎めん羊に発生し易い。いずれも高ケトン血、低血糖、食欲減退をとまなう。高泌乳牛の乳腺で乳糖および脂肪合成に必要なブドウ糖は莫大に達するが、反芻動物では飼料炭水化物は第一胃醗酵により低級脂肪酸に転換するので、消化管由来のブドウ糖供給によってこれを補うことができず、ブドウ糖生産を主として肝におけるプロピオン酸、アミノ酸などの前駆体からの糖新生に頼らねばならない。糖新生により生成されるブドウ糖量を越えて乳腺でのブドウ糖消費が大になると、体組織はブドウ糖不足状態となり、自発性ケトosisでは一般に低血糖を呈する¹⁰⁸⁻¹¹¹⁾。乳腺のブドウ糖要求を充たすべく糖新生が増すとき、その中間代謝産物であるオキサロ酢酸が TCA サイクルを離れて糖新生にまわるために、TCA サイクルのエネルギー生成が低下し、

これを補うため肝における TCA サイクル以外の系における酸化、すなわち、脂肪酸からケトン体への酸化が増す¹⁰⁸⁾。いっぽう体脂肪の分解が高まって、低血糖と同時に血漿遊離脂肪酸が増加し、ケトン体濃度が上昇する¹¹²⁻¹¹⁴⁾。ケトosisの生化学、内分泌、予防、治療などに関する議論については他のすぐれた総説を参照されたい^{108-111,115-119)}。

インスリンがケトosisの改善に効果のあること^{120,121)}、およびインスリンがケトosis発現を助長することが、実験小動物について以前から知られている¹²²⁻¹²⁴⁾。反芻動物についても、妊娠めん羊の高ケトン血漿濃度がインスリンにより低下することを REID が報告し¹²⁵⁾、反芻動物ケトosisとインスリン分泌の関連が注目されるようになった。CALHOUN¹²⁶⁾は分娩後 3~5 週の自発性ケトosisと健康牛を比較し、ケトosis牛で血漿インスリンレベルの低下していることを 1962 年に始めて報告した。CALHOUN はこの低下が低血糖にもとづく二次的現象であり、インスリンがケトosis発現の直接原因とはならないものと推論している。翌年、KRONFELD は三頭のケトosis牛で 72, 221, 374 uU/ml のきわめて高い血漿インスリン濃度を観察し、他の内分泌ホルモンとともにインスリンの hyper secretion もケトosis発現の引き金になり得ることを示唆した¹¹⁸⁾。しかし、この hyperinsulinism がケトosisのどの時期に観察されたものであるのか明記されなかった。その後 1971 に至って、最初の臨床所見があらわれて数時間以内に観察されたものであったことを明らかにし、臨床所見ではケトosisの進行がみとめられるにもかかわらず、以後血漿インスリンレベルは低下するのみであると報告している¹¹⁹⁾。KRONFELD によれば、ケトosis発現と内分泌系のかかわりはきわめて複雑なものであるが、もしインスリンの関与することがあるとすればごく短時間内に生ずる一過性インスリン分泌亢進によって低血糖がはじまり、続いてインスリン分泌低下があることになる。

これに対して Hove¹²⁷⁾は、泌乳牛 544 頭の調査結果から、血漿インスリン濃度の原因となるような hyperinsulinism は認められないことを報告し、KRONFELD の仮説はあくまで間接的なものであって実証性に乏しいと反論している。SCHWALM²¹⁾はケトosis発症傾向にある泌乳牛を供試し、ケトosis発症牛は分娩後の血糖値が低く、かつ、ケトン体、遊離脂肪酸濃度は高いにもかかわらず、分娩後の血漿インスリンレベル低下の程度は発症牛、非発症牛で変わらないことを認めている。KRONFELD も述べているように¹¹⁹⁾、彼の仮説を実証することはかなり困難のようである。現在までケトosis発症の一因と

なるような hyperinsulinism は彼自身の観察した三例以外は見つかっていない。他はすべてケトosisでインスリン分泌の低下を報告したものばかりである。ケトosis牛では、ブドウ糖に対するインスリン分泌反応も弱く、摂食後のインスリン分泌亢進も著しく抑制されている^{128,129)}。

前項で述べたように、高泌乳牛ではインスリンレベルが低く、低泌乳牛で高い。ケトosisは高泌乳牛で発症し易いので、インスリンレベルも一般に低い傾向にある。自発性ケトosisのインスリンレベルを論じるとき、特にこの点に注目する必要があるものと思われる。実際問題として、ケトosis牛と同泌乳量の対照動物を求めるのは困難なことであるが、乳量の低い動物を対照にして比較すれば、高泌乳ケトosis牛のインスリンレベルは常に低いことになるのである。この点で、前記 SCHWALM の報告では対照牛の乳量はケトosis牛と同じであり、そして、ケトosis牛におけるインスリンレベル低下は対照牛と同等である²¹⁾。

いずれにしろ、高泌乳ケトosis牛でインスリン分泌の低下することは事実である。そのため末梢のインスリン感受性をもつ組織でのブドウ糖および酢酸の利用はますます低下し、脂肪酸動員がより活潑になり、肝でのケトン体生成も増加する。ラッテ乳腺のブドウ糖とり込みに対するインスリンの効果は小さい。もし反芻動物でもそうであるとすると、ケトosisでインスリン分泌が低下しても乳腺でのブドウ糖利用は低下せず、乳腺以外の組織のブドウ糖不足はさらに深刻になるものと考えられる。

MANNS¹³¹⁾は正常牛の分娩後に GLI の上昇によるものと推測できる Total GLI の著増を報告し、グルカゴンによる脂肪酸動員もケトン体濃度を高める可能性のあることを指摘している。

環境温と臍内分泌

寒冷環境での神経系および内分泌系の機能に関する研究はこれまで主として、カテコラミン、甲状腺ホルモン、副腎皮質ホルモンなど、産熱基質動員を促進して熱生産を高める異化作用促進ホルモンの分泌動態に注意が払われてきた。同化作用促進ホルモン、インスリンの分泌動態については、2, 3 の報告を除けば殆んど知られていない。

低温麻酔で極端に体温が低下するとき、ブドウ糖刺激インスリン分泌の低下することが、ヒト、イヌ、新生ラットで知られている¹³²⁻¹³⁷⁾。このときアドレナリン作動性 α 受容体をマスクすると分泌抑制が緩和されることか

ら、低体温でのインスリン分泌抑制はカテコラミンによる阻害作用で生ずるものと考えられた。これに対して、CURRY *et al.*¹³⁸⁾は、*in vitro* で臍の培養温度を低下させるとインスリン分泌が著減することを考えれば、低体温のもとたすB細胞のインスリン分泌直接抑制効果は無視し得ないと指摘した。

反芻動物で SASAKI *et al.*^{81,139,140)}は、0°C 環境に曝露した正常体温剪毛めん羊のブドウ糖刺激インスリン分泌が著しく抑制されることを明らかにしている。この抑制はアドレナリン作動性 α 受容体阻害剤フェントラミンの投与で解除される。また、寒冷曝露めん羊でフェントラミン投与は血漿インスリン基礎分泌レベルを高めるが、常温環境では変化がない。さらに、寒冷時にアドレナリン、ノルアドレナリンのめん羊尿への排泄が増加する¹⁴¹⁾。これらの事実は寒冷環境で緊張しためん羊交感神経副腎髄質系が、臍ラ島B細胞アドレナリン作動性 α 受容体を介してインスリン分泌を抑制することを示唆している。酪酸、グルカゴン、トルブタミド刺激インスリン分泌反応も寒冷曝露めん羊で抑制されている^{81,139)}。また、1~18 日齢仔めん羊の -5~-15°C 環境、40 分曝露で低体温となり血漿インスリン濃度が低下する¹⁴²⁾。成めん羊を 1°C 環境に曝露して摂食させるときインスリン分泌亢進がみられる¹⁴³⁾。

KAMAL *et al.* は乾乳牛の 32°C 3 日曝露で血漿インスリン濃度の低下をみている¹⁴⁴⁾。めん羊では少なくとも 30°C、10 日曝露でブドウ糖によるインスリン分泌反応に常温との有意差は認められず、耐糖能が若干低下する(佐々木・未発表)。

BLOOM *et al.*^{145,146)} はめん羊および子ウシ内臓神経切断遠心端電気的刺激で IGR の高まることから、生体に加わるストレスによって交感神経系が緊張すれば、グルカゴン分泌が亢進するものと推論し、グルカゴンをストレスホルモンの一つに数えている。寒冷曝露めん羊に種の刺激物質を投与するとき、IGR 分泌は刺激物質の種類によって常温より高くあるいは低くあらわれることからすると(佐々木・未発表)、寒冷環境におけるめん羊グルカゴン分泌はかなり複雑な調節機構の下に営まれているものと考えられる。寒冷曝露でラットの血漿 IGR 濃度は上昇し、暑熱で低下する^{147,148)}。

B細胞のインスリン分泌機構

近年、分離ラ島 perfusion など *in vitro* における研究の発展に支えられて、非反芻動物臍B細胞のインスリン分泌機構が解明されつつある。いっぽう反芻動物では上記成績が全て *in vivo* で得られたものであるだけに、

複雑に交錯する血中代謝物質, 神経系, 内分泌系など諸要因の影響を排除することができず, B細胞インスリン分泌機構の解析が著しく遅れていたが, 最近に至り, *in vitro* での研究に関して 2, 3 の論文が発表された。その一つは, めん羊膵小片の *perifusion* によって, 反芻動物膵よりのインスリン分泌動的パターンをはじめて明らかにしたもので^{25,26)}, 他はめん羊膵からのラ島分離を成功させてその *static incubation* を行ったものである²⁷⁾。

めん羊膵のブドウ糖刺激インスリン分泌反応は刺激初期にみられる一過性の鋭い分泌相と, それに続く低レベルの第二の分泌相から成る。ブドウ糖刺激インスリン分泌が二相性であることは *perfusion* あるいは *perifusion* 実験によってラット¹⁴⁹⁾, マウス¹⁵⁰⁾, イヌ¹⁵¹⁾, 高血糖肥満マウス¹⁵²⁾, ハムスター¹⁵³⁾などで認められている。めん羊で認められる二相性はこれら単胃動物を基本的に一致するが, 二相性を得るのに *phosphodiesterase* 阻害剤を必要とする点で成ラットと異なっており, むしろラット胎仔膵に近い¹⁵⁴⁾。このことはめん羊B細胞で *phosphodiesterase* 活性が高いことを示唆するものかもしれない。めん羊で得られるインスリン分泌第二相のレベルは, ラット¹⁴⁹⁾, マウスなどの¹⁵⁰⁾, 第一相のレベルをはるかに凌駕して高レベルに達するようなパターンと異なり, かなり低いレベルにある。めん羊のインスリン分泌第二相は, この点でハムスター^{155,156)}, 家兎に近い。

ブドウ糖刺激インスリン分泌の引き金となるのは細胞内 Ca^{++} 濃度の上昇と考えられている。ブドウ糖刺激によって細胞内への Ca^{++} 流入が増し¹⁵⁸⁾, 流出が減少する¹⁵⁹⁾。ブドウ糖は細胞内 cAMP を増加し, cAMP は細胞内貯蔵プールから Ca^{++} 遊離を促進する¹⁶⁰⁾。細胞内 Ca^{++} 濃度が上昇すると, 微小線維構造が, あたかも筋肉細胞収縮タンパクが収縮するようにちぢまり, β 顆粒を細胞膜方向に運搬し開口分泌に至る¹⁶¹⁾。めん羊膵小片に Ca free の条件下でブドウ糖刺激を加えると, インスリン分泌第二相が消失し第一相のみが現われる²⁸⁾。同条件下の酪酸刺激では両相が消失し, インスリン分泌が生じない。おそらく, 酪酸刺激インスリン分泌に細胞外 Ca が不可欠なのであろう。ブドウ糖および酪酸が反芻動物インスリン分泌の直接刺激物質であることもこれらの事実から明らかである。

JORDAN and PHILLIPS²⁷⁾ はめん羊膵より分離したラ島を培養し, 酪酸によるインスリン分泌増加を認めているが, 酪酸刺激でA細胞から放出されるグルカゴンがインスリン分泌をさらに高める可能性がある。

酪酸刺激によるインスリン分泌 *dynamic response* はめん羊を除いて他の動物では全く知られていない²⁵⁾。酪

酸刺激インスリン分泌は二相性であるが, ブドウ糖刺激時に比較して第二相のレベルが高い。このことは, *in vivo* で酪酸を投与するとき, ブドウ糖投与時よりもインスリン分泌反応の強いこととよく一致する。細胞レベルおよび生体レベルでの膵内分泌調節機構の詳細については多数のすぐれた総説を参照されたい¹⁶¹⁻¹⁷⁰⁾。

文 献

- 1) REID, R. L., Aust. J. Agric. Res., **2**: 132-145. 1951.
- 2) REID, R. L., J. Endocr., **27**: 1-9. 1963.
- 3) JARRETT, I. G., O. H. FILSELL and F. J. BALLARD, Horm. Metab. Res., Suppl. **4**: 111, 1972.
- 4) SKARDA, J. and S. BARTOO, J. Endocr., **44**: 115-119. 1969.
- 5) YANG, Y. T. and R. L. BALDWIN, J. Dairy Sci., **56**: 350-365. 1973.
- 6) MEARS, J. G. and V. E. MENDEL, J. Physiol., **240**, 625-637. 1974.
- 7) YALLOW, R. S. and S. A. BERSON, J. Clin. Invest., **39**: 1157-1175. 1960.
- 8) BASSETT, J. M., R. H. WESTON and J. P. HOGAN, Aust. J. Biol. Sci., **24**: 321-330. 1971.
- 9) BASSETT, J. M., Aust. J. Biol. Sci., **27**: 167-181. 1974.
- 10) BASSETT, J. M., Aust. J. Biol. Sci., **27**: 157-166. 1974.
- 11) McATEE, J. W. and A. TRENKLE, J. Anim. Sci., **33**: 612-616. 1971.
- 12) BASSETT, J. M. and A. L. C. WALLACE, Diabetes, **16**: 566-571. 1967.
- 13) BASSETT, J. M., Aust. J. Biol. Sci., **25**: 1277-1287. 1972.
- 14) HOVE, T. and A. K. BLOM, Acta. Endocr., **73**: 289-303. 1973.
- 15) LOFGREN, P. A. and R. G. WARNER, J. Anim. Sci., **35**: 1239-1247. 1972.
- 16) McATEE, J. W. and A. TRENKLE, J. Anim. Sci., **33**: 438-442. 1971.
- 17) ROSS, J. P. and W. D. KITTS, J. Nutr., **103**: 488-493. 1973.
- 18) TRENKLE, A., J. Nutr., **100**: 1323-1330. 1970.
- 19) FAICHNEY, G. T. and R. H. WESTON, Aust. J. Agr. Res., **22**: 461-468. 1971.
- 20) BASSETT, J. M., Digestion and Metabolism in the Ruminant. (McDonald, I. W. and A. C. I. Warner, eds) 383-398. Univ. New England Pub. Unit. Armidale, 1974.
- 21) SBHWALM, J. W. and L. H. SCHULTZ, J. Dairy Sci., **59**: 255-261. 1976.
- 22) MANNS, J. G. and J. M. BODA, Am. J. Physiol., **212**: 747-755. 1967.
- 23) HORINO, M. L., J. MACHLIN, F. HERTELENDY and D. M. KIPNIS, Endocrinology, **83**: 118-128.

- 1968.
- 24) HERTELENDY, F., L. MACHLIN and D. M. KIPNIS, *Endocrinology*, **84**: 192-199. 1969.
- 25) SASAKI, Y., T. E. C. Weekes and J. B. Bruce, *J. Endocr.*, **72**: 415-416. 1977.
- 26) 佐々木康之, 栄養生理研究会報, **21**(1): 23-33. 1977.
- 27) JORDAN, H. N. and R. W. PHILLIPS, *Am. J. Physiol.*, **234**: E162-E167. 1978.
- 28) BASSETT, J. M., *Proc. Nutr. Soc.*, **37**: 273-280. 1978.
- 29) TRENKLE, A., *J. Dairy Sci.*, **61**: 281-293. 1978.
- 30) BERGMAN, E. N. and J. E. WOLF, *Am. J. Physiol.*, **221**: 586-592. 1971.
- 31) MANNS, J. G., J. M. BODA and R. F. WILLES, *Am. J. Physiol.*, **212**: 756-764. 1967.
- 32) STERN, J. S., C. A. BAILE and J. MANER, *Am. J. Physiol.*, **219**: 84-91. 1970.
- 33) FAJANS, S. S. and J. C. FLOYD, *Handbook of Physiology* section 7 Vol. I. 473-493. Amer. Physiol. Soc., Washington, 1972.
- 34) WOLF, J. E., E. N. BERGMAN and H. H. WILLIAMS, *Am. J. Physiol.*, **223**: 438-446. 1972.
- 35) DAVIS, S. L., *Endocrinology*, **91**: 549-555. 1972.
- 36) ELRICK, H., L. STIMMLER, C. T. HLAD, Jr. and Y. ARAI, *J. Clin. Endocr.*, **24**: 1076-1082. 1963.
- 37) MCINTYRE, N., C. D. HOLDSWORTH and D. S. TURNER, *Lancet*, **II**, 20-21. 1964.
- 38) REHFELD, J. F. and F. STADII, *J. Clin. Invest.*, **52**: 1415-1426. 1973.
- 39) HAYES, J. R., J. ARDILL and K. D. BUCHANAN, *Diabetologia*, **11**: 89-92. 1975.
- 40) 高橋秀之・大谷博文・佐々木康之・津田恒之, 日畜学会第69回大会講演要旨, **91**, 1979.
- 41) 安田和雄, 栄養生理研究会報, **22**(1): 1-13. 1978.
- 42) ENK, B., B. LUND, A. SCHMIDT and T. DECKERT, *Acta Endocr.*, **82**: 306-311. 1976.
- 43) ENK, B., *Acta Endocr.*, **82**: 312-317. 1976.
- 44) LERNER, R. L. and D. PORTE, Jr., *J. Clin. Invest.*, **51**: 2205-2210. 1972.
- 45) CHISHOLM, D. J., J. D. YOUNG and L. LAZARUS, *J. Clin. Invest.*, **48**: 1453-1461. 1969.
- 46) SHIMA, K. and S. TARUI, *Endocr. Japonica*, **21**: 13-18. 1974.
- 47) BAILE, C. A., Z. GLICK and J. MANEP, *J. Dairy Sci.*, **52**: 513-517. 1969.
- 48) TRENKLE, A., *J. Dairy Sci.*, **55**: 1200-1211. 1972.
- 49) DUPRE, J., J. D. CURTIS, R. H. UNGER, R. W. WADDEL and J. C. BECK, *J. Clin. Invest.*, **48**: 745-757. 1969.
- 50) De CARO, G., G. IMPORTA and P. MELCHIORRI, *Experimentia*, **26**: 1145-1446. 1970.
- 51) BERTACCINI, G., G. De CARO and P. MELCHIORRI, *Br. J. Pharmac.*, **40**: 78-85. 1970.
- 52) OHNEDA, A., K. HOCIGOME, S. ISHII, Y. KAI and M. CHIBA, *Horm. Metab. Res.*, **10**: 7-11. 1978.
- 53) FALLUCA, F., R. CARRATU, G. TAMBURRANO, M. JAVICOLI and G. MENZINGER, *Folia Endocr.*, **22**: 524-529. 1969.
- 54) FALLUCA, F., R. CARRATU, G. TAMBURRANO, M. JAVICOLI, G. MENZINGER and D. ANDREANI, *Horm. Metab. Res.*, **4**: 55. 1972.
- 55) OTSUKI, M., C. SAKAMOTO, M. MAEDA, H. YUU, S. MORITA and S. BABA, *Endocrinology*, **105**: 1396-1399. 1979.
- 56) DUPEER, J., S. A. ROSS, D. WATSON and J. C. BROWN, *J. Clin. Endocr. Metab.*, **37**: 826-828. 1973.
- 57) PEDERSON, R. A., H. E. SCHUBERT and J. C. BROWN, *Can. J. Physiol. Pharmac.*, **53**: 217-223. 1975.
- 58) RABINOVITCH, A. and J. DUPERE, *Endocrinology*, **94**: 1139-1144. 1974.
- 59) SCHEBALIN, M., S. I. SAID and G. M. MAKHLUF, *Am. J. Physiol.*, **232**: E197-E200. 1977.
- 60) KANETO, A., T. KANETO, H. KAJINUMA and K. KOSAKA, *Metabolism*, **26**: 781-786. 1977.
- 61) SCHATZ, H., J. OTTO, M. HNINZ, V. MAIER, C. NIERLE and E. F. PFEIFFER, *Endocrinology*, **94**: 248-253. 1974.
- 62) 高橋秀之・佐々木康之, 日畜学会第67回大会講演要旨, **106**, 1977.
- 63) 佐々木康之・高橋秀之・彦坂和雄・麻生 久, 日畜学会第69回大会講演要旨, **92**, 1979.
- 64) HIKOSAKA, K., Y. SASAKI and T. TSUDA, *Ann. Rech. Vet.*, **10**: 237-239. 1979.
- 65) FISCHER, U., H. HOMMEL, M. ZIEGLER and R. MICHAEL, *Diabetologia*, **8**: 104-110. 1972.
- 66) HOMMEL, H., U. FISCHER, K. RETZLAFF and H. KNOFLER, *Diabetologia*, **8**: 111-116. 1972.
- 67) LACY, P. E. and M. H. GREIDER, *Handbook of Physiology* section 7 Vol. I. 77-89. Amer. Physiol. Soc., Washington, 1972.
- 68) KANETO, A., K. KOSAKA and K. NAKAO, *Endocrinology*, **80**: 530-536. 1967.
- 69) FROHMAN, L. A., E. Z. EZDINLI and R. JAVID, *Diabetes*, **16**: 443-448. 1967.
- 70) 高橋秀之, 東北大学学位論文, 1975.
- 71) BROCKMAN, R. P. and E. N. BERGMAN, *Am. J. Physiol.*, **229**: 1338-1343.
- 72) BASSETT, J. M., *Aust. J. Biol. Sci.*, **24**: 311-320. 1971.
- 73) BROCKMAN, R. P., E. N. BERGMAN, P. K. JOO and J. G. MANNS, *Am. J. Physiol.*, **229**: 1344-1350. 1975.
- 74) BROCKMAN, R. P. and M. R. JOHNSON, *Can. J. Anim. Sci.*, **57**: 177-180. 1977.
- 75) JARRETT, I. G., *Progress in Endocrinology* (Gual, G. and F. J. G. Ebbling, eds.) **176**. *Experta Met.*

- Int. Cong. Ser. 184, Amsterdam, 1969.
- 76) BROCKMAN, R. P. and J. G. MANNS, Cornell Vet., **64**: 217-224. 1974.
 - 77) BROCKMAN, R. P., Fed. Proc., **37**: 339. 1978.
 - 78) ATWAL, A. S. and F. SAUER, Int. J. Biochem., **4**: 283-292. 1973.
 - 79) CLARK, M. G., O. H. FILSELL and I. G. JARRETT, Biochem. J., **156**: 671-680. 1976.
 - 80) SAVAN, P. M. J., M. K. JEACOCK and D. A. L. SHEPHERD, Proc. Nutr. Soc., **30A**, 1976.
 - 81) 高橋秀之・佐々木康之, 栄養生理研究会報, **23** (1): 69-83. 1979.
 - 82) BROCKMAN, R. P., Can. J. Comp. Med., **40**: 166-170. 1976.
 - 83) BAUMAN, D. E., Fed. Proc., **35**: 2308-2313. 1976.
 - 84) POZEFSKY, T., R. G. TANCREDI, R. T. MOXLEY, J. DUPRE and J. D. TOBIN, Diabetes, **25**: 128-135. 1976.
 - 85) FULLER, R. W. and J. C. BAKER, FEBS Letters, **53**: 8-9. 1975.
 - 86) BROCKMAN, R. P. and E. N. BERGMAN, Am. J. Physiol., **228**: 1672-1633. 1975.
 - 87) BROCKMAN, R. P., J. G. MANNS and E. N. BERGMAN, Can. J. Physiol. Pharmacol., **54**: 666-670. 1976.
 - 88) ARCUS, A. C., M. J. ELLIS, R. D. KIRK, D. W. BEAVAN, R. A. DONALD, D. S. HART, G. W. HOLLAND and C. REDEKOPP, Aust. J. Biol. Sci., **29**: 223. 1976.
 - 89) BERGNER, H. and R. GORSCH, R., Ann. Rech. Vet., **10**: 382-384. 1979.
 - 90) BLOOM, S. R., A. N. EDWARDS, R. N. NBRDY, K. W. MALINOWSKA and M. SILVER, J. Physiol., **253**: 135-155. 1975.
 - 91) BRYCE, D., M. YEH, C. FUNDERBURK, H. TODD and F. HERTELENDY, Diabetes, **24**: 842-850. 1975.
 - 92) BASSETT, J. M., Ann. Rech. Vet., **8**: 362-367. 1977.
 - 93) BERZINS, R. and J. G. MANNS, J. Dairy Sci., **62**: 1739-1745. 1979.
 - 94) BINES, J. A. and I. C. HART, Proc. Nutr. Soc., **37**: 281-287. 1978.
 - 95) BROSTER, W. H., V. J. BROSTER and T. SMITH, J. Agr. Sci. Camb., **72**: 229. 1969.
 - 96) KOPROWSKI, J. A. and H. A. TUCKER, Endocrinology, **93**: 645-651. 1973.
 - 97) JENNY, B. F., C. E. POLAN and F. W. THYE, J. Nutr., **104**: 379-385. 1974.
 - 98) SMITH, R. D., W. HANSEL and C. E. COPPOCK, J. Dairy Sci., **59**: 248-254. 1976.
 - 99) HART, I. C., J. A. BINES, S. V. MORANT and J. L. RIDLEY, J. Endocr., **77**: 333-345. 1978.
 - 100) HART, I. C., J. A. BINES, C. C. BALCH and A. T. COWIE, Life Sci., **16**: 1285-1292. 1975.
 - 101) FROBISH, R. A. and C. L. DAVIS, J. Dairy Sci., **60**: 204-209. 1977.
 - 102) LAMAX, M. M., G. D. BAIRD, C. B. MALLINSON and H. W. SYMONDS, H. W., Biochem. J., **180**: 281-289. 1979.
 - 103) MARINEZ, D. I., C. A. RICKS and R. M. COOK, J. Agr. Food Chem., **24**: 927-935. 1976.
 - 104) SCHMIDT, G. H., J. Dairy Sci., **49**: 381-385. 1966.
 - 105) RAO, D. H., G. E. HAWKINS and SMITH, R. C., J. Dairy Sci., **56**: 1415-1419. 1973.
 - 106) KRONFELD, D. S., G. P. MAYER, J. M. ROBERTSON and F. RAGGI, J. Dairy Sci., **46**: 559-563. 1963.
 - 107) LINZELL, J. L., J. Physiol., **190**: 347-357. 1967.
 - 108) KREBS, H. A., Vet. Rec., **78**: 187-192. 1966.
 - 109) REID, R. L., Adv. Vet. Sci., **12**: 163-238. 1968.
 - 110) PAYNE, J. M., Int. Rev. Exp. Pathol., **9**: 191-232. 1970.
 - 111) BERGMAN, E. N., J. Dairy Sci., **54**: 936-948. 1971.
 - 112) RADOLF, H. D. and L. H. SCHULTZ, J. Dairy Sci., **50**: 68-72. 1967.
 - 113) SCHULTZ, L. H., J. Dairy Sci., **51**: 1133-1140. 1968.
 - 114) SCHWALM, J. W. and L. H. SCHULTZ, J. Dairy Sci., **56**: 672. 1973.
 - 115) BAIRD, G. D., R. J. HEITZMAN, K. G. HIBBITT and G. D. HUNTER, Br. Vet. J., **130**: 214-220. 1974.
 - 116) BAIRD, G. D., R. J. HEITZMAN, K. G. HIBBITT and G. D. HUNTER, Br. Vet. J., **130**: 318-326. 1974.
 - 117) BAIRD, G. D., Biochem. Rev., **5**: 819-827. 1977.
 - 118) KRONFELD, D. S., Ann. New York Acad. Sci., **104**: 799-817. 1963.
 - 119) KRONFELD, D. S., J. Dairy Sci., **54**: 949-961. 1971.
 - 120) BRESSLER, R. and F. L. ENGEL, Proc. Soc. Exp. Biol. Med., **35**: 738-741. 1957.
 - 121) AMATRUDA, T. T., Jr. and F. L. ENGEL, Yale J. Biol. Med., **31**: 303-323. 1959.
 - 122) SCOW, R. O. and S. S. CHERNICK, Recent Progr. Horm. Res., **16**: 497-546. 1960.
 - 123) SIMON, E., R. O. SCOW and S. S. CHERNICK, Am. J. Physiol., **201**: 1073-1077. 1961.
 - 124) SWEENEY, M. J., Jr., R. MAHLER and C. N. N. LONG, Fed. Proc., **21**: 202. 1962.
 - 125) RED, R. L., Aust. J. Dgr. Res., **11**: 530-538. 1960.
 - 126) CALHOUN, M. C., J. L. FLEEGER and C. R. RICHARDS, J. Dairy Sci., **45**: 421-426. 1962.
 - 127) HOVE, T., Acta Endocr., **76**: 513-524. 1974.
 - 128) HOVE, T., J. Dairy Sci., **61**: 1407-1413. 1978.
 - 129) HOVE, T. and K. HALSE, Acta. Vet. Scand., **19**: 215-228. 1978.
 - 130) ROBINSON, A. M. and D. H. WILLIAMSON, Bio-

- chem. J., **168**: 465-474. 1977.
- 131) MANNS, J. G., *Can. Vet. J.*, **13**: 151-155. 1972.
 - 132) BAUM, D., D. H. DILLARD, H. MOHRI and E. W. CRAWFORD, *Pediatrics*, **42**: 93-105. 1968.
 - 133) BAUM, D., D. H. DILLARD and D. PORTE, Jr., *New Engl. J. Med.*, **279**: 1309-1314. 1968.
 - 134) BAUM, D. and D. PORTE, Jr., *Am. J. Physiol.*, **221**: 307-311. 1971.
 - 135) BLACKARD, W. G., N. C. NELSON and J. A. LABAT, *Am. J. Physiol.*, **212**: 1185-1187. 1967.
 - 136) KERVIRAN, A., M. GILBERT, J. R. GIRARD, R. ASSAN and A. JOST, *Diabetes*, **25**: 1026-1030. 1976.
 - 137) LIN, B. J., J. HUNTER, R. WELDON and R. E. HAIST, *Can. J. Physiol. Pharmac.*, **46**: 411-415. 1968.
 - 138) CURRY, D. L. and K. P. CURRY, *Endocrinology*, **87**: 750-755. 1970.
 - 139) SASAKI, Y., H. TAKAHASHI and K. HIKOSAKA, *Ann. Rech. Vet.*, **10**: 388-390. 1979.
 - 140) SASAKI, Y. and H. TAKAHASHI, *J. Physiol.*, (accepted, in press)
 - 141) SASAKI, Y., S. OSHIRO, M. MIURA and T. TSUDA, *Jpn. J. Zootech. Sci.*, **44**: 222-231. 1973.
 - 142) BASSETT, J. M. and G. ALEXANDER, *Biol. Neonate*, **17**: 112-125. 1971.
 - 143) THOMPSON, G. E., J. M. BASSETT and A. M. BELL, *Brit. J. Nutr.*, **39**: 219-226. 1978.
 - 144) KAMAI, T. H., I. I. IBRAHIM, S. M. SEIF and H. D. JOHNSON, *J. Dairy Sci.*, **53**: 651. 1970.
 - 145) BLOOM, S. R., A. W. EDWARDS and N. J. A. VAUGHAN, *J. Physiol.*, **233**: 457-466. 1973.
 - 146) BLOOM, S. R. and A. V. EDWARDS, *J. Physiol.*, **253**: 157-173. 1975.
 - 147) KUROSHIMA, A. and K. DOI, *Experimentia*, **32**: 473-474. 1976.
 - 148) KUROSHIMA, A., K. DOI and T. OHNO, *Life Sci.*, **23**: 1405-1410. 1978.
 - 149) CURRY, D. L., L. L. BENNETT and G. M. GRODSKY, *Endocrinology*, **83**: 572-584. 1968.
 - 150) COOPER, R. H., S. J. H. ASHCROFT and P. J. RANDLE, *Biochem. J.*, **134**: 599-605. 1973.
 - 151) IVERSEN, J., *J. Clin. Invest.*, **52**: 2102-2116. 1973.
 - 152) IDAHL, L. A., *Diabetologia*, **9**: 403-412. 1973.
 - 153) FRANKEL, B. J., J. E. GERICH, R. HARURA, R. E. FANSKA, G. C. GERRITSEN and G. M. GRODSKY, *J. Clin. Invest.*, **53**: 1637-1646. 1974.
 - 154) LAMBERT, E. A., Y. KANAZAWA, I. M. BURR, L. ORCI and A. E. RENOLD, *Ann. New York Acad. Sci.*, **185**: 232-244. 1971.
 - 155) CURRY, D. L., L. L. BENNETT and C. H. LI, *J. Endocr.*, **65**: 245-251. 1975.
 - 156) GERHARDS, E. and M. RUHL, *Acta Endocr.*, **76**: 302-318. 1974.
 - 157) GARCIA-HERMIDA, O. and J. GOMEZ-ACEBO, *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, **57**: 209-215. 1974.
 - 158) HELLMAN, B., J. SEHLIN and I. B. TALJEDAL, *J. Physiol.*, **254**: 639-656. 1976.
 - 159) MALAISSE, W. J., *Israel J. Med. Sci.*, **8**: 244-251. 1972.
 - 160) BRISSON, G. R., F. MALAISSE-LAGAE and W. J. MALAISSE, *J. Clin. Invest.*, **51**: 232-241. 1972.
 - 161) LACY, P. E. and W. J. MALAISSE, *Recent Progr. Horm. Res.*, **29**: 199-228. 1973.
 - 162) GERICH, J. E., M. A. CHARLES and G. M. GRODSKY, *Annu. Rev. Physiol.*, **38**: 353-388. 1976.
 - 163) UNGER, R. H. and L. ORCI, *Physiol. Rev.*, **56**: 778-826. 1976.
 - 164) SHARP, G. W. G., C. WOLHEIM, W. A. MULLER, A. GUTZEIT, P. A. TRUEHEART, B. BLONDEL, L. ORCI and A. E. RENOLD, *Fed. Proc.*, **34**: 1537-1548. 1975.
 - 165) WOODS, S. C. and D. PORTE, Jr., *Physiol. Rev.*, **54**: 596-619. 1974.
 - 166) FROHMAN, L. A., *Annu. Rev. Physiol.*, **31**: 353-382. 1969.
 - 167) LACY, P., *Advances in Metabolic Disorders*, **7**: 171-182. 1974.
 - 168) GRODSKY, G. M., H. SANDO, S. LEVIN, J. GERICH and J. KARAM, *Advances in Metabolic Disorders*, **7**: 155-170. 1974.
 - 169) MAYHEW, D. A., P. H. WRIGHT and J. ASHMORE, *Pharmac. Rev.*, **21**: 183-212. 1969.
 - 170) PORTE, D., Jr. and J. D. BAGDADE, *Annu. Rev. Med.*, **21**: 219-240. 1970.