Studies of Glucagon Effects on Insulin Secretion : an Experimental Aspect

Kohei KURODA

The Second Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Osaka University, Osaka
(Director : Professor Mitsuo Nishikawa)

In the previous paper, the observations suggesting that glucose and a pharmacological or physiological dose of glucagon act synergistically to insulin release in man were demonstrated.

The present experiment was undertaken to confirm the above findings in in vitro experiments, using pancreas preparations isolated from rabbits.

The amount of insulin released from the pieces of pancreas into the test medium containing various concentrations of glucose and/or glucagon was compared with that released from the same pieces of pancreas when incubated in a control medium containing 60 mg% of glucose alone.

The results obtained in the present study were as follows:

- 1) 80 mg% glucose failed to increase insulin output, but, above 100 mg%, insulin output was stimulated in parallel with the increase in the glucose concentration.
- 2) No significant enhancement of insulin release was noted when less than 2.5 μ g/ml glucagon was added to the control medium containing 60 mg% of glucose. However, 1 μ g/ml of glucagon concentration was sufficient to potentiate the stimulatory effect of glucose on insulin output when glucose in the concentrations of 80 mg% or higher were employed concomitantly. Furthermore, in 150 mg% glucose concentration, as low as 0.1 μ g/ml concentration of glucagon was found to cause more insulin output when compared with that produced by glucose alone.

These facts strongly suggest that glucose and glucagon act synergistically to insulin release in vitro.

(See pp. 1407~1417)

グルカゴンのインスリン分泌に及ぼす影響

I 臨床的研究

大阪大学医学部内科学第2教室（主任：西川光夫教授）

黒 田 耕 平

（昭和48年8月27日受付）

ブドウ糖とグルカゴンのインスリン分泌に対する相互関係を検討した。人にブドウ糖と薬理量のグルカゴンを夫々単独に、又両者を同時に投与すると両者同時負荷の際の IRI 反応は夫々単独に投与した時の各 IRI 反応の和よりも大となつた。又それのみではインスリン分泌能をもたない生理量のグルカゴンも高血糖状態ではインスリン分泌を促進せしめた。これらの事実はグルカゴンとブドウ糖がインスリン分泌に対し相乗的に作用する事を示している。

I 緒 言

インスリンの開発当初、インスリン製剤の投与直後にみられた血糖上昇反応がグルカゴン発見の動機となつた¹⁾。以来、グルカゴンはただ単に肝糖原の分解及び糖新生の促進作用を介して血糖上昇に関与するホルモンであると考えられていた。

しかし近年グルカゴンにインスリン分泌促進能があり、かつこの作用がグルカゴンの有する血糖上昇作用を介してのものでなく、グルカゴンそのものの作用である事が明らかにされ²⁾³⁾、グルカゴンはインスリン分泌を介しても血糖調節に関与している可能性のある事が示唆されはじめた。

勿論、インスリンの分泌刺激としてブドウ糖の役割が第一義的であることは疑いのない事実であるが、生体内でのインスリン分泌動態は血中ブドウ糖濃度のみによつて規定されるのではなく、種々の因子の影響を受けることが明らかになりつつある。経口的にブドウ糖を負荷した際、静脈内ブドウ糖負荷時に比し血糖値が低値であるにもかかわらず血中インスリン反応が大であるという事実⁴⁾⁵⁾もインスリン分泌に血糖値以外の因子が関与している事を示す一例である。かくの如きブドウ糖以外の因子として種々の体液性^{6)~8)}あるいは神経性因子⁹⁾¹⁰⁾が証明されてきた。

これら諸因子のインスリン分泌に及ぼす生理的意義を解明するに当つてはそれら自身のインスリン分泌能を検索することは勿論であるが、ブドウ糖との相互関係より検討することも重要である。

著者はかかる観点より、グルカゴンのインスリン分泌能、特にインスリン分泌に対するブドウ糖との相互関係を薬理量及び生理量に近いグルカゴンを用いて正常人及び糖尿病患者において検討し両者の関係の解明を試みた。

II 対 象

1) 薬理量のグルカゴンを用いた実験

実験対象は正常人8例、及び当科外来受診中のインスリン未治療の糖尿病患者15例である。耐糖能の判定は糖尿病学会の判定基準¹⁾に従い、糖尿病患者は空腹時血糖が120mg %以下のものを10例を軽症群、200mg %以上のものを5例を重症群とした。正常群、糖尿病軽症群、重症群の年齢分布、肥満度はTable 1の如くで、軽症糖尿病の1例を除き肥満度は全て±20%以内であつた。

Table 1. Characteristics of subjects in each group.

group	No.	age	% divergence from ideal body wt.
normals	8	29.1 (20~45)	+4.3 (- 8.4~+14.3)
mild diabetics	10	39.1 (21~64)	+3.9 (-13.6~+22.5)
severe diabetics	5	40.0 (18~65)	0 (-13.8~+15.0)

2) 生理量のグルカゴンを用いた実験

対象は男5例, 女1例の正常者で, 平均年齢25.2才(22~30才), 平均肥満度-5.3%(-12.5~+6.8%)であった。

III 方 法

1) 薬理量のグルカゴンを用いた実験

100gm ブドウ糖経口負荷試験(OGTT)施行後, 3または4日間隔でブドウ糖 25gm 静脈内負荷(I.V. GTT), グルカゴン 1 mg 静脈内負荷(I.V. glucagon), 並びにブドウ糖 25gm, グルカゴン 1 mg 両者の静脈内同時負荷(I.V. glucose+glucagon)をいずれも早朝空腹時に行なつた。経口負荷試験では負荷前及び負荷後15, 30, 60, 90, 120, 180, 240分に, 静脈内負荷試験では負荷前及び負荷後2, 5, 10, 20, 30, 45, 60分に肘静脈よりヘパリン血を採取し, 各時点の血糖, 血中 immunoreactive insulin (IRI) を測定した。

2) 生理量のグルカゴンを用いた実験

0.05, 0.01または 0.005mg のグルカゴンを約 20ml の生理的食塩水に溶解し静脈内に投与した。このグルカゴン投与はいずれも早朝空腹時に行ない, グルカゴンの負荷前及び負荷後2, 5, 10, 20, 30, 45, 60分に肘静脈よりヘパリン血を採取, 各時点の血糖, 血中 IRI を測定した。

また 0.005mg のグルカゴンを投与した同一対象6例に 6mg/kg/min の割合でブドウ糖を持続点滴投与し, 投与開始90分後更にグルカゴン 0.005mg を静脈内に追加注入して Fig. 13 に示す如き各時点にて採血し, それぞれの血糖, 血中 IRI 及び immunoreactive glucagon (IRG) 反応を検討した。なお, 同一量のブドウ糖のみを150分間投与し, 血糖, 血中 IRI 値を測定した対照実験をも同一対象に施行した。ブドウ糖液持続注入は Sharp Model SIP-11 を用いて行なつた。

以上の各実験の血糖は Somogyi-Nelson 法で, 血中 IRI¹²⁾ 及び血中 IRG¹³⁾ は二抗体法で測定した。なお静脈内負荷試験に際しては, いずれも3分間に投与し, その中点即ち投与開始より1分30秒後の時点をも0分とした。グルカゴンは Lilly 社の結晶性グルカゴンを用いたが, そのグルカゴン 1 mg 中の IRI 含量は二抗体法で検討したところ 3.0mu ないし 6.2mu と僅少であつた。

VI 成 績

1) 薬理量のグルカゴンを用いた実験

正常群, 軽症糖尿病群, 重症糖尿病群各群の OGTT の際の平均耐糖曲線は Fig. 1 の通りである。一方その際の血中 IRI 値は Fig. 2 に示す如く正常群では糖負荷後急速に増大し, 60分後に平均 149 μ u/ml と頂値に達するが, 軽症糖尿病群の IRI 反応は遅延し120分後に頂値に達し, その値も平均 90 μ u/ml と正常群のそれに比し低値であつた。重症糖尿病群では殆ど血中 IRI 上昇反応は認められなかつた。

I.V. GTT の際の血糖及び血中 IRI の変動はそれぞれ Fig. 3, 4 に示す如くで, 両者は共に糖負後急速に増大し5分以内に頂値に達する。血中 IRI の頂値は正常群 120 $\pm$ 16 μ u/ml, 軽症糖尿病群 43 $\pm$ 18 μ u/ml, 重症糖尿病群 7 $\pm$ 2 μ u/ml で, OGTT の際のインスリン反応と比べると血糖が高値であるにもかかわらず血中 IRI 値は低く, 特に軽症糖尿病群でその傾向が顕著であつた。ちなみに正常群, 軽症糖尿病群, 重症糖尿病群の I.V. GTT における K value はそれぞれ4.79 $\pm$ 0.51, 2.05 $\pm$ 0.23, 1.68 $\pm$ 0.30であつた。

Fig. 1. Plasma glucose response to oral glucose in normals, mild and severe diabetics.

Fig. 2. Plasma IRI response to oral glucose in normals, mild and severe diabetics.

Fig. 3. Plasma glucose response to I.V. glucose in normals, mild and severe diabetics.

Fig. 4. Plasma IRI response to I.V. glucose in normals, mild and severe diabetics.

Fig. 5. Plasma glucose response to I.V. glucagon in normals, mild and severe diabetics.

Fig. 6. Plasma IRI response to I.V. glucagon in normals, mild and severe diabetics.

Fig. 7. Plasma glucose response to I.V. glucose plus glucagon in normals, mild and severe diabetics.

I.V. glucagon では Fig. 5 に示す如く血糖の上昇は緩徐であり、20分以後に最高値に達しその増大巾も30乃至55mg%と僅少であった。しかし血中 IRI 反応は Fig. 6 に示す如くグルカゴン負荷後急速に増大し、各群とも殆ど血糖の上昇が認められない2乃至5分後に頂値に達し、その値は I.V. GTT の際のそれとほぼ同程度であった。

I.V. glucose+glucagon の際の血糖及び血中 IRI の変動をそれぞれ Fig. 7, 8 に示した。この際の血糖上昇は I.V. GTT の場合のそれとほぼ同レベルにとどまったが、血中 IRI の頂値は正常群で $288 \pm 41 \mu\text{u/ml}$ 、軽症糖尿病群で $172 \pm 42 \mu\text{u/ml}$ 、又 I.V. GTT で殆ど IRI の上昇反応の認められなかつた重症糖尿病群でも $27 \pm 6 \mu\text{u/ml}$ と著しい増大を示した。

I.V. GTT, I.V. glucagon, I.V. glucose+glucagon それぞれの場合の血中 IRI 反応を代表的な1例（軽症糖尿病患者）をとりあげて比較すると Fig. 9 に示す如くで、I.V. glucose+glucagon の場合の IRI 反応は著明に増大しており、負荷初期において I.V. GTT 及び I.V. glucagon の場合のそれぞれ同時点の血中 IRI 値の和よりも大であった。I.V. glucose+glucagon の際の血中 IRI 値から I.V. GTT 及び I.V. glucagon の場合のそれぞれ同時点の血中 IRI 値の和を差し引いた値の平均値は Fig. 10 の如くで、静脈内負荷20分後迄は各群のいずれの時点においても差の平均値は正となり、代表例と同様の傾向が認められた。

Fig. 8. Plasma IRI response to I.V. glucose plus glucagon in normals, mild and severe diabetics.

Fig. 9. Plasma IRI responses to I.V. glucose or/and glucagon in a representative case.

Fig. 10. Synergistic effect of glucose and glucagon on insulin secretion in normals, mild and severe diabetics.

Column expresses a difference in the concentration of plasma IRI after injection of glucose together with glucagon and the sum of the IRI concentration after either glucose or glucagon load. $\times$: $p < 0.05$, $\times \times$: $p < 0.025$

Fig. 11. Plasma glucose and IRI responses to I.V. glucagon in normal subjects.

なおこの様な傾向は軽症糖尿病群で顕著であり、負荷後2, 5, 10, 20分のいずれの時点においても上述した差は推計学的に有意であつた。

2) 生理量のグルカゴンをういた実験

4人の正常者に行なつた 0.05mg のグルカゴン負荷では、Fig. 11 に示す如く血糖は徐々に増大し負荷20分後には前値に比し平均 32mg %増加した。一方血中 IRI 値は未だ血糖の変動の顯著でない時点、即ちグルカゴン負荷5分後に平均 37μu/ml と前値のほぼ4倍にも増大し、明らかにグルカゴンによるインスリン分泌促進効果を認めた。

0.01mg のグルカゴン負荷では血糖は 0.05mg のグルカゴン負荷時と殆ど同程度の変動を示すが、血中 IRI の著明な上昇反応は認められず、負荷後20分に前値に比し 6μu/ml と極く少量の増加を示すにとどまつた。比較的大量のグルカゴン負荷によるインスリン分泌反応は負荷直後に認められるが、0.01mg グルカゴン負荷の場合には負荷直後の IRI 分泌促進作用は認められず、血糖値が頂値を示す時点で血中 IRI も頂値

に達している。したがって、この際の血中 IRI の増大はグルカゴンそのものの作用によつてではなくグルカゴンの血糖上昇作用を介しての増大であるとも考えられる。

6 人の正常者に行なつた 0.005mg のグルカゴンの負荷では血糖値は前値に比し 15mg % と軽度の上昇を示したが、血中 IRI は殆ど変化が認められなかつた。

次に 0.005mg のグルカゴンを負荷したと同一人 6 人にブドウ糖を 6mg/kg/min の割合で持続注入した。その際の血糖並びに血中 IRI は Fig. 12 の如く変動する。注入開始後血糖、血中 IRI は漸次増加し、80 分後に血糖は 154 ± 5 mg%, 血中 IRI は 24 ± 2 μ u/ml となり、それ以後 20 分間は Fig. 12 に示す如く両者共変動が少ない。したがってこの血糖及び血中 IRI の変動がほぼ plateau を保つ期間の中点、即ちブドウ糖の持続注入開始後 90 分に 0.005mg のグルカゴンを負荷した。その際の血糖、血中 IRI 及び血中 IRG 値の経時変動は、Fig. 13 に示す如くである。血中 IRG 値はグルカゴン負荷前の 0.45 ± 0.17 ng/ml より負荷 2 分後には 0.91 ± 0.08 ng/ml、5 分後には 0.81 ± 0.06 ng/ml と上昇しているが、この濃度変動は諸家の報告よりほぼ生理的変動範囲内にとどまっているとみなし得る。一方血糖は負荷 2 乃至 5 分後に一旦やや低下するにもかかわらず血中 IRI 値は前値の 28 ± 4 μ u/ml に比し、負荷 2 分後 48 ± 8 μ u/ml ($p < 0.025$)、5 分後 $57 \pm$

Fig. 12. Plasma glucose and IRI responses to constant infusion of glucose intravenously in normal subject.

Fig. 13. Plasma glucose, IRI and IRG responses to I.V. glucagon during a constant infusion of glucose intravenously in normal subjects.

Significant differences compared with control value at 0 minute are shown by $\times \times$ ($p < 0.025$) or $\times \times \times$ ($p < 0.01$).

Fig. 14. Effect of I.V. glucagon on insulinogenic index during constant infusion of glucose intravenously in normal subject.
Significant differences compared with the value at 0 minute are shown by $\times \times$ ($p < 0.025$) or $\times \times \times$ ($p < 0.01$).

$8\mu\text{u/ml}$ ($p < 0.01$), 10分後 $50 \pm 6\mu\text{u/ml}$ ($p < 0.005$) と有意に上昇した。この場合の insulinogenic index も Fig. 14 に示す如くグルカゴンの負荷により著明に増大し、グルカゴンの負荷前と負荷2分及び5分後の insulinogenic index の差はともに推計学的に有意であつた。

V 考 按

OGTT 及び I.V. GTT で耐糖能が正常であつた者にグルカゴン 1 mg を静脈内に負荷すると, Samols ら²⁾の報告した如くグルカゴン負荷直後の血糖上昇が殆ど認められない時点で I.V. GTT の際に見られたとほぼ同程度の著明な IRI 分泌の増大が起つた。この成績よりグルカゴンによるインスリン分泌の増大がグルカゴンのもつ血糖上昇作用を介して惹起されたものでなく、グルカゴンそのものの作用による事が確認された。この事実は Crockford ら³⁾が von Gierke 病患者にグルカゴンを投与した際、血糖上昇反応は認められないにもかかわらず血中インスリンが増大したという成績からも明らかである。グルカゴン 1 mg 負荷による IRI 分泌促進効果は 25g ブドウ糖静注負荷の効果とほぼ同程度で、薬理量のグルカゴンが強力なインスリン分泌刺激作用をもつことを示している。このグルカゴンのもつインスリン分泌促進作用は軽症及び重症糖尿病群においても認められたが、そのインスリン分泌刺激効果はそれぞれの群でブドウ糖 25g 静注により見られた効果とほぼ同程度であり、耐糖能が低下すると共にグルカゴンによるインスリン分泌刺激効果も低下するものと考えられる。

またグルカゴン 1 mg と共にブドウ糖 25g を同時に静脈内に負荷した場合、血糖はブドウ糖単独静脈内投与の場合とほぼ同程度の上昇を示すに過ぎないが、血中 IRI 濃度は著明に増大しブドウ糖とグルカゴン同時負荷後の各時点における IRI 値は I.V. GTT 及び I.V. glucagon のそれぞれ同時点の血中 IRI 値の和よりも大であつた。この事実はブドウ糖とグルカゴンがインスリン分泌に対し相乗的に作用する事を示唆している。

以上の如く 1 mg という大量を投与した場合にはそれのみでインスリン分泌促進効果を有するグルカゴンも、0.005mg という微量を単独で静脈内に投与した際には血中 IRI の上昇は認められなかつた。しかしこのような微量のグルカゴンでも高血糖状態の個体に投与するとインスリン分泌の明らかな増加が認められ、この成績はブドウ糖と薬理量のグルカゴンを投与した際に観察された両者間のインスリン分泌に対する相乗

作用がこの場合にも存在すること、更にまた低濃度のグルカゴンがインスリン分泌促進効果を発揮するためにはある濃度以上のブドウ糖の存在が必要であることを示唆している。

なおこの際の血中 IRG 値は $0.45 \pm 0.17 \text{ ng/ml}$ より $0.91 \pm 0.08 \text{ ng/ml}$ と増加した。Aguilar-Parada ら¹⁴⁾ はアミノ酸を負荷した際の IRG 値の変動を膵グルカゴンに特異的に反応するグルカゴン抗体を用いて測定し、アミノ酸負荷により IRG 値は空腹時平均 0.15 ng/ml より平均 $0.27 \pm 0.03 \text{ ng/ml}$ ($0.104 \sim 0.590 \text{ ng/ml}$) 増量したと報告している。この報告を上述の成績と対比すると 0.005 mg のグルカゴン投与時の血中 IRG 変動はほぼ生理的な変動範囲内であると考えられる。

以上記述したブドウ糖とグルカゴンのインスリン分泌に対する相乗作用が生体内においていかなる生理的意義を有するかについて以下考察を加える。

通常のグルカゴン抗体は膵グルカゴンのみならず消化管グルカゴンにも交叉反応性を有する¹⁵⁾。したがって血中グルカゴン濃度を通常のグルカゴン抗体を用いて免疫学的方法で測定した場合、膵グルカゴンのみならず消化管グルカゴンをも測定し、両者の合計として算定されることになる。したがって膵グルカゴンのみ血中動態を検索するためには、前述した如き膵グルカゴンにのみ特異的に反応するグルカゴン抗体を用いて測定するか、あるいは膵又は腸管の灌流血管より血液を採取して各々の IRG の分泌動態を分離して観察するかのいずれかの方法がとられている。かかる手段を用いての観察の結果、過血糖は膵グルカゴン分泌を抑制し、逆に低血糖及び急激なる血糖の下降はこれを亢進することが明らかとなった¹⁶⁾。又種々のアミノ酸¹⁴⁾¹⁷⁾、ある種のペプチッドホルモン⁷⁾ には膵グルカゴン分泌亢進能があり、この事実は高蛋白食負荷により血中膵グルカゴン濃度が上昇するという Müller ら¹⁸⁾ の成績によっても裏付けられている。ブドウ糖負荷後、血中膵グルカゴンは減少するため、この際のインスリン分泌にはグルカゴンの関与は考えにくい。蛋白質摂取時増量する血中膵グルカゴンが食後上昇する血糖と相乗的にインスリン分泌を亢進するという可能性は充分考えられる。またこの際グルカゴンを分泌する α 細胞とインスリン分泌細胞の β 細胞が解剖学的に近接しているという事実も考慮に入れる必要がある。

一方腸管グルカゴンもインスリン分泌に関与している可能性を否定し得ない。正常群に行なった OGTT で血糖は I.V. GTT の際に比し低値であるにもかかわらず血中インスリンはむしろ高値を示し、インスリン分泌が血糖以外の因子によっても調節されている事が確かめられた。この OGTT の際に見られるインスリン分泌の増大にいかなる因子が関与しているのか明らかではない。しかし I.V. GTT の場合に比し OGTT の際にインスリン分泌が増大するという傾向は軽症糖尿病で最も顕著に認められており、又、この事実と同群にブドウ糖を静脈内投与した際そのインスリン反応が極く軽微であつたにもかかわらずグルカゴンを併用する事によりインスリン反応が著しく増大したという事実とを考え合せた場合、OGTT に際してグルカゴンの如き因子がインスリン分泌を増強させていると類推する事も可能である。最近 Shima ら¹⁹⁾ は正常者及び胃切除者に OGTT を行ない、いずれの群においても腸管性 IRG が増量する事を認め、更にインスリン分泌が著明に促進されている胃切除者群で腸管性 IRG の増大が顕著である事を観察している。腸管グルカゴンのインスリン分泌能に関する観察は未だ殆ど報告されていないが、Moody ら²⁰⁾ は大量の豚小腸の酸アルコール抽出物をカラムクロマトグラフィーで分画に分け、各分画の glucagon like immunoreactivity (GLI) とインスリン分泌能の関係を検索し、GLI の存在する分画はインスリン分泌能を有し更にそのインスリン分泌刺激の作用形式は膵グルカゴンのそれに類似している事を認めた。

Moody らの腸管グルカゴンのインスリン分泌能についての成績、更にブドウ糖の経口投与により腸管グルカゴン分泌が亢進し血中濃度が上昇するという観察を総合してその生理的意義を以下の如く考察する事も可能である。即ち食物特にブドウ糖を経口摂取すると腸管 IRG が直ちに分泌され、やがてブドウ糖の吸収によつて血糖値が上昇し始めると比較的低濃度でも IRG の存在のため直ちにインスリンを分泌せしめ、インスリン分泌が血糖値のみによつて規定された場合生ずるであろう無駄な過血糖状態を予防し、血糖の homeostasis を円滑に進めるべく作用するのではなからうかと。本研究で示されたインスリン分泌に対する膵グルカゴンとブドウ糖との相乗作用は、以上の想定における腸管 GLI とブドウ糖の相乗作用の一つのモデル

ルと見做して差し支えないであろう。

VI 結 語

グルカゴンのインスリン分泌に及ぼす影響を特にブドウ糖とグルカゴンとの相互関係より検討し以下の如き結果を得た。

1) 1 mg のグルカゴン静脈内負荷による IRI 反応は 25g のブドウ糖静脈内負荷による IRI 反応とはほぼ等しく、血糖上昇反応が殆ど認められない極く初期の時点で著明な血中 IRI の増大を観察した。この成績よりグルカゴンによる IRI の増大がグルカゴンの有する血糖上昇作用を介してでなく、グルカゴンそのものにインスリン分泌促進作用のある事が明らかになった。

2) 1 mg のグルカゴンと 25g のブドウ糖を同時に静脈内に負荷すると、血糖の上昇は 25g ブドウ糖静脈内負荷時とはほぼ同程度であるにもかかわらず、血中 IRI 値は著明に増大し特に負荷後20分迄の値は 25g ブドウ糖静脈内負荷及び 1 mg グルカゴン静脈内負荷の場合のそれぞれ同時点の血中 IRI 値の和よりも大であった。この結果はブドウ糖とグルカゴンがインスリン分泌に対し相乗的に作用する事を示唆している。

3) 0.005mg と微量のグルカゴン静脈内負荷ではインスリン分泌促進効果を認めなかつたが、ブドウ糖を 6mg/kg/min の割合で持続注入し、注入開始90分後の高血糖状態において同量のグルカゴンを負荷した際には負荷前に比し推計学的に有意なインスリン分泌の増大を認めた。なおこの際の IRG 変動はほぼ IRG の生理的な変動範囲内であつた。これはほぼ生理量のグルカゴンもインスリン分泌に対しブドウ糖と相乗的に作用する事を意味するとともに比較的低濃度のグルカゴンがインスリン分泌促進効果と発揮する為にはある濃度以上のブドウ糖の存在が必要である事を示唆している。

これらの諸事実よりインスリン分泌に対するグルカゴンの生理的意義について考察を加えた。

稿を終るにあたり、御懇篤なる御指導、御校閲を賜つた恩師西川光夫教授に深甚の謝意を表します。また直接本研究に御教示、御鞭撻を戴いた垂井清一郎助教授、並びに直接の御指導とともに IRG の測定をはじめ種々御協力戴いた本学中検島健二講師に心から感謝致します。

文 献

- 1) Collens, W.S. and J.R. Murlin : Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 26 : 485, (1929).
- 2) Samols, E., G. Marri and V. Marks : Lancet, 2 : 415, (1965).
- 3) Crockford, P.M., D. Porte, Jr., F.C. Wood, Jr. and R.H. Williams : Metabolism, 15 : 114, 1966.
- 4) McIntyre, N., C.D. Holdsworth and D.S. Turner : J. Clin. Endocr., 25 : 1317, (1965).
- 5) Elrick, H., L. Stimmler, C.J. Hlad, Jr. and Y. Arai : J. Clin. Endocr., 25 : 1076, (1964).
- 6) Pfeiffer, von E.F., M. Telib, J. Ammon, F. Melani and H. Ditschuneit : Deutsch Med. Wschr., 90 : 1663, (1965).
- 7) Unger, R.H., H. Ketterer, J. Dupré and A.M. Eisentraut : J. Clin. Invest., 46 : 630, (1967).
- 8) Meade, R.C., H.A. Kneubuhler, W.J. Schulte and J.J. Barboriak : Diabetes, 16 : 141, (1967).
- 9) Kaneto, A., K. Kosaka and K. Nakao : Endocrinology, 80 : 530, (1967).
- 10) Frohman, L.L., E.Z. Ezdinli and R. Javid : Diabetes, 16 : 443, (1967).
- 11) 葛谷信貞ほか : 糖尿病, 13 : 1, (1970).
- 12) Hales, C. N. and P.J. Randle : Biochem. J., 88 : 137, (1963).
- 13) Shima, K. and P.P. Foa : Clin. Chim. Acta. 22 : 511, (1968).
- 14) Aguilar-Parada, E., A.M. Eisentraut and R.H. Unger : Amer. J. Med. Sci., 257 : 415, (1969).
- 15) Unger, R.H., A. Ohneda, I. Valverde, A.M. Eisentraut and J. Exton : J. Clin. Invest., 47 : 48, (1968).
- 16) Ohneda, A., E. Aguilar-Parada, A.M. Eisentraut and R.H. Unger : Diabetes, 18 : 1, (1969).
- 17) Ohneda, A., E. Aguilar-Parada, A.M. Eisentraut and R.H. Unger : J. Clin. Invest., 47 : 2305, (1968).
- 18) Müller, W.A., G.R. Faloona, E. Aguilar-Parada and R.H. Unger : New Engl. J. Med., 283 : 109,

- (1970). 19) Shima, K., K. Kuroda, T. Matsuyama, S. Tarui and M. Nishikawa : Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 139 : 1042, (1972). 20) Moody, A.J., J. Markussen, A.S. Fries, C. Steenstrup and F. Sundby : Diabetologia, 6 : 135, (1970).