視床下部性肥満ラットにおける血漿 glucagon の分泌動態

徳島大学医学部第二内科学教室

(主任: 森 博愛教授)

末 広 史 恵, 近 森 一 正

Studies on Glucagon Secretion in Obese Rats with Hypothalamic Lesions

Fumie SUEHIRO and Kazumasa CHIKAMORI

The Second Department of Internal Medicine,
School of Medicine,

The University of Tokushima, Tokushima, Japan
(Director: Prof. Hiroyoshi Mori)

Glucagon secretion was studied in rats with electrolytic lesions of the bilateral ventromedial hypothalamic area (VMH-L) under various experimental conditions.

The results obtained are as follows:

1. The basal plasma level of immunoreactive glucagon (IRG) was lowered in VMH-L rats 5 and 10 weeks after the operation. Plasma IRG levels after 24-hour starvation and during the arginine load were more significantly decreased in the VMH-L rats than in the control group.
2. The basal plasma level of immunoreactive insulin (IRI) showed significant positive correlations with body weight and Lee's index in these rats. The basal plasma level of IRG showed significant negative correlations with body weight, Lee's index and basal plasma IRI level.
3. In response to the arginine load, the plasma IRI level was significantly increased in VMH-L rats immediately after the operation, and the plasma IRG level was more significantly decreased in VMH-L rats 1 week after the operation than in the control group.
4. The response of plasma IRG to the arginine load was also lowered more in VMH-L rats than in rats pair-fed for 4 weeks after the operation.
5. 15 weeks after the operation, there was no significant difference in response of plasma IRI and IRG to the subcutaneous injection of epinephrine between VMH-L and control rats.

These findings indicate that hypoglucagonemia in the VMH-L rats was induced by various factors, such as disorder of the autonomic nervous system, excessive insulin release, etc. The impairment of glucagon secretion may contribute to the development of obesity observed in rats with VMH-lesions.

緒 言

視床下部性肥満ラットにおいては、過食、運動量減少¹¹⁾、高脂血症⁸⁾、下垂体ホルモン分泌低下¹⁶⁾、高 insulin 血症^{12) 31)}等肥満を促進させる種々の因子が認められているが、多くの研究により、insulin 分泌の亢進が本肥満ラット発生の最も大きな要因の一つと考えられて来た³⁰⁾。

膵 A-cell より分泌される glucagon は、insulin とともに糖質、脂質代謝に影響が大きく、肥満の発生にも関係深いと思われるが、本肥満ラットにおける glucagon 分泌動態についての報告は少ない。そこで著者らは、視床下部腹内側部破壊 (VMH-L) 後の種々の時期に、絶食試験、glucose 負荷試験、arginine 負荷試験および epinephrine 負荷試験を行い、血糖、血漿 immunoreactive insulin (IRI) とともに、血漿 immunoreactive glucagon (IRG) 値を測定し、glucagon 分泌と肥満発生との関連について検討した。

実 験 方 法

1. 視床下部性肥満ラットの作成

体重 150—200 g の Wistar 系雄ラットを用い、近森⁸⁾の方法に従って視床下部腹内側核領域を次のような条件で電気凝固により両側性に破壊した。

すなわちラットを pentobarbital sodium (nembutal) 5 mg/100 g の腹腔内注射により麻酔した後、頭蓋を東大脳研式定位固定装置に固定し、頭蓋中央部の皮膚に約 1 cm の縦切開を加え、Krieg¹⁹⁾の脳座標図に従って矢状縫合から 0.7 mm 外側、人字縫合より 4.5 mm 前方の部位から、先端が頭蓋骨表面より 9.2 mm の深さに位置するように単極電極針を刺入した。電極針としては、先端 0.5 mm を残してエナメルで絶縁した直径 0.3 mm の銅線を用い、2 mA の直流電流を 15 秒間通電した。この破壊を左右対称的に行い、術後感染予防のために抗生物質を投与した。また、同領域に電極針を刺入するだけで通電しなかったラットを対照とした。

動物は、室温 22℃ の動物室で、水と飼料 (オリエンタル固形飼料 MFI) を自由に与えて飼育した。また、一部の実験には pair fed を行った。

体重は週 1 回測定し、肥満の判定は体重、体型および Lee's index を参考にして行い、副睪丸脂肪重量もあわせて測定した。

2. 各種負荷試験

1) 24 時間絶食試験

水のみ与えて 24 時間絶食後に採血し、自由摂食時の値と比較した。

2) glucose 負荷試験

glucose 1 mg/g 体重を静脈内に投与し、投与前および投与後 5 分、15 分に採血した。

3) arginine 負荷試験

L-arginine 2 mg/g 体重を腹腔内に投与し、投与前および投与後 45 分、90 分に採血した。

4) epinephrine 負荷試験

epinephrine 0.2 mg/kg 体重を皮下投与し、投与前および投与後 15 分、30 分に採血した。

3. 採血と測定

pentobarbital sodium 麻酔下に、ヘパリン加注射器を用いて頸静脈より採血し、血糖はただちに測定し、他は EDTA 1.2 mg/ml, Trasylol 500 単位/ml を加えて 4℃ で血漿を分離後、測定に供するまで -20℃ で保存した。

血糖は glucose-oxidase 法で測定し, 血漿 IRI は二抗体法による radioimmunoassay により, 血漿 IRG は豚 glucagon に特異的な抗体 30K を用い一抗体法で測定した¹⁾。

実 験 成 績

1. 体重および Lee's index の変化

VMH-L 群ではすでに第 2 週目で対照群に比して体重増加が顕著で, 第 10 週目では対照群の 444.5 ± 4.9 g に対し, VMH-L 群では 509.6 ± 12.4 g と両群間に有意差が認められ ($p < 0.005$), 同時期の Lee's index は対照群の 306.0 ± 2.4 に対し 327.2 ± 2.6 と VMH-L 群では明らかな肥満を示した ($p < 0.001$)。

2. 自由食時および 24 時間絶食時の血糖, 血漿 IRI, IRG の基礎値

Table 1 に, 上段より術直後および術後 1 週, 5 週, 10 週目における体重, 身長, Lee's index と血糖値, 血漿 IRI, IRG 値の絶食による変化を示した。

Table 1. Effect of 24 hour-starvation on blood glucose, plasma IRI and IRG levels in rats with or without hypothalamic lesions. Values represents means ± SE. Figures in parentheses indicate the number of rats studied.

	body wt. (g)	naso-anal length(cm)	Lee's index	blood glucose(mg/dl)		plasma IRI(μU/ml)		plasma IRG(pg/ml)	
				fed	fasted	fed	fasted	fed	fasted
immediately after operation									
control (6)	272.3 ±8.7	20.8 ±0.2	311.8 ±2.5	115.5 ±8.5	81.8 ±4.0	30.7 ±1.8	25.0 ±4.7	122.3 ±45.6	153.5 ±31.4
VMH-L (5)	276.8 ±11.9	21.1 ±0.4	309.4 ±2.5	131.6 ±4.4	73.8 ±4.2	30.6 ±3.1	22.3 ±3.3	130.5 ±32.2	154.5 ±24.8
1 week after operation									
control (5)	267.2 ±5.8	21.4 ±0.3	301.0 ±2.2	124.0 ±7.0	90.4 ±5.6	21.2 ±5.2	15.4 ±1.4	75.3 ±7.1	162.3 ±20.0
VMH-L (5)	277.0 ±9.0	21.6 ±0.5	301.6 ±3.2	101.0 ±6.7	92.1 ±4.4	33.5* ±6.8	17.6 ±0.6	79.7 ±14.7	92.6* ±11.5
5 weeks after operation									
control (5)	347.6 ±12.1	22.3 ±0.2	314.5 ±1.8	131.6 ±5.8	96.0 ±1.9	38.9 ±3.7	33.6 ±4.1	114.0 ±33.2	204.0 ±78.2
VMH-L (5)	388.0* ±9.3	22.1 ±0.2	329.5** ±2.7	127.0 ±8.1	88.3 ±2.9	56.7* ±3.1	45.0 ±13.9	45.8* ±9.5	153.4 ±53.4
10 weeks after operation									
control (5)	444.5 ±4.9	24.9 ±0.3	306.0 ±2.4	126.8 ±4.4	94.3 ±5.0	29.3 ±3.4	14.8 ±1.9	116.0 ±23.2	315.3 ±107.0
VMH-L (4)	509.6* ±12.4	24.4 ±0.5	327.2** ±2.6	116.3 ±6.8	92.8 ±3.8	55.0** ±6.8	28.8* ±3.4	53.0* ±11.0	96.0* ±19.7

* $P < 0.05$, ** $P < 0.005$.

IRI: immunoreactive insulin, IRG: immunoreactive glucagon, VMH-L: ventro-medial hypothalamic lesions.

1) 自由食時

血糖値には, いずれの時期にも両群間に差がなかった。血漿 IRI 値は, 術直後では有意差がなかったが, 術後経過とともに高くなり, 術後 1 週目以後 VMH-L ラットでは対照に比べて有意な高値を示した (1 週目 $p < 0.05$, 5 週目 $p < 0.01$, 10 週目 $p < 0.001$)。血漿 IRG 値は, 術直後, 術後 1 週目には差がなかったが, 術後 5, 10 週目には VMH-L ラットで対照に比べて有意に低値であった (ともに $p < 0.05$)。

2) 絶食時

24時間の絶食により血糖、血漿 IRI 値は摂食時にくらべ低下、血漿 IRG 値は上昇した。VMH-L ラットでは、絶食後の血漿 IRI 値は10週目で、対照に比べて有意な高値を ($p < 0.01$)、血漿 IRG 値は1週目、10週目で有意な低値を示した (1週目 $p < 0.02$, 10週目 $p < 0.05$)。

Fig. 1. Blood glucose, plasma IRI and IRG levels during the intravenous glucose tolerance test in rats with or without hypothalamic lesions (10 weeks after operation). All values are presented as mean $\pm$ SE. Figures in parentheses indicate the number of rats studied.
* $P < 0.05$. Abbreviations are same as in Table 1.

Fig. 2. Effect of arginine administration on blood glucose, plasma IRI and IRG levels in rats with or without hypothalamic lesions (immediately after operation). Presentations are same as in Fig. 1.

3. glucose 負荷試験

Fig. 1 に術後10週目の glucose 負荷試験の成績を示した。glucose の静脈内投与により両群とも血糖, 血漿 IRI 値は上昇, 血漿 IRG 値は低下した。血糖値には両群間に差がなかったが, VMH-L ラットでは対照に比べて, 血漿 IRI 値は glucose 負荷 5 分後有意に高値で ($p < 0.05$), 血漿 IRG 値は低値の傾向を示した。

4. arginine 負荷試験

1) 術直後および術後 1 週目

Fig. 2 は術直後の負荷試験の結果である。L-arginine の腹腔内投与により血漿 IRI, IRG 値はともに上昇反応を示した。負荷後の血糖値, 血漿 IRG 値には両群間に差を認めなかったが, 血漿 IRI 値は, 45 分後に対照の $62.6 \pm 6.7 \mu\text{U/ml}$ に対して VMH-L ラットでは $82.8 \pm 8.0 \mu\text{U/ml}$ と有意に高かった ($p < 0.05$)。

Fig. 3 は術後 1 週目の成績である。負荷後, 血糖値には差がなく, 血漿 IRI 値は VMH-L ラットで高い傾向があったが有意ではなかった。血漿 IRG 値は 45 分, 90 分後に VMH-L ラットで対照に比べて有意に低かった (ともに $p < 0.05$)。

Fig. 3. Effect of arginine administration on blood glucose, plasma IRI and IRG levels in rats with or without hypothalamic lesions (1 week after operation).

Presentations are same as in Fig. 1.

2) 術後10週目

Fig. 4 は術後10週目に行った arginine 負荷試験の成績である。負荷後血糖値には差がみられなかったが, VMH-L ラットでは対照に比べて負荷後の血漿 IRI が高値, 血漿 IRG が低値であり, 血漿 IRI の90分値, 血漿 IRG の45分値には両群間に有意差を認めた (IRI : $p < 0.05$, IRG : $p < 0.05$)。

3) pair fed

術後 7 日目より 3 週間 VMH-L ラットと対照ラットを pair fed で飼育した。arginine 負荷試験を行った 4 週目のラットの体重および Lee's index は VMH-L ラットでそれぞれ $351.0 \pm 3.7 \text{ g}$, 308.0 ± 2.2 , 対照ラットでは $354.0 \pm 12.5 \text{ g}$, 302.0 ± 2.4 と両群間に有意差はみられなかった。

Fig. 4. Effect of arginine administration on blood glucose, plasma IRI and IRG levels in rats with or without hypothalamic lesions (10 weeks after operation).

Presentations are same as in Fig. 1.

Fig. 5. Effect of arginine administration on blood glucose, plasma IRI and IRG levels in pair-fed rats with or without hypothalamic lesions (4 weeks after operation).

Presentations are same as in Fig. 1.

Fig. 5はこれらのラットに arginine 負荷試験を行った成績である。VMH-L ラットでは、負荷による血糖値の下降が著明で、血漿 IRI の基礎値は対照との間に差がなかったが、負荷後45分における血漿 IRI は対照ラットに比べて有意に高値を示した ($p < 0.005$)。また、VMH-L 群の血漿 IRG 値は、負荷前および負荷後45分、90分で対照に比べて有意に低下していた(前および90分では $p < 0.05$, 45分では $p < 0.02$)。

Fig. 6. Effect of epinephrine administration on blood glucose, plasma IRI and IRG levels in rats with or without hypothalamic lesions (15 weeks after operation).

Presentations are same as in Fig. 1.

5. epinephrine 負荷試験

Fig. 6 に, 術後15週目の著明に肥満している状態で epinephrine 負荷試験を行った成績を示した。負荷前値は, 血糖に差はなく, 血漿 IRI は有意に高値 ($p < 0.05$), 血漿 IRG は有意に低値 ($p < 0.05$) であった。epinephrine の皮下投与により血糖, 血漿 IRG は上昇, 血漿 IRI は下降した。血漿 IRI の15分および30分値は, VMH-L ラットで $50.7 \pm 10.1 \mu\text{U/ml}$, $38.5 \pm 5.0 \mu\text{U/ml}$, 対照ラットで $47.4 \pm 6.9 \mu\text{U/ml}$, $43.8 \pm 4.4 \mu\text{U/ml}$, 血漿 IRG の15分および30分値は, VMH-L ラットで $433 \pm 195 \text{ pg/ml}$, $354 \pm 9 \text{ pg/ml}$, 対照ラットでは $434 \pm 201 \text{ pg/ml}$, $267 \pm 55 \text{ pg/ml}$ で, これらの値には両群間に有意差を認めなかった。

Fig. 7. Correlation between the basal level of plasma IRI and body weight or Lee's index in rats with (closed circle) or without (open circle) hypothalamic lesions.

Abbreviations are same as in Table 1.

Fig. 8. Correlation between the basal level of plasma IRG and body weight or Lee's index in rats with (closed circle) or without (open circle) hypothalamic lesions.

Abbreviations are same as in Table 1.

Fig. 9. Correlation between the basal level of plasma IRI and IRG in rats with (closed circle) or without (open circle) hypothalamic lesions.

Abbreviations are same as in Table 1.

6. 体重および Lee's index と血漿 IRI, IRG 値との関係

これら VMH-L ラットおよび対照ラットにおける血漿 IRI 値および IRG 値と体重や Lee's index との相関を検討した。

Fig. 7, 8 に示すごとく血漿 IRI の基礎値は体重との間に $r = 0.66$ ($p < 0.001$), Lee's index との間に $r = 0.59$ ($p < 0.001$) のそれぞれ正相関を, 血漿 IRG の基礎値は体重との間に $r = -0.48$ ($p < 0.001$), Lee's index との間に $r = -0.50$ ($p < 0.001$) の逆相関を認めた。

7. 血漿 IRI と血漿 IRG との関係

Fig. 9 に示すように, 血漿 IRI の基礎値と血漿 IRG の基礎値の間には $r = -0.43$ ($p < 0.001$) の逆相関を認めた。

考 察

VMH-L ラットの肥満に対する glucagon の関与は興味ある問題であるが、その膵 glucagon 分泌については、これまでほとんど報告がなく、Inoue ら¹⁵⁾が術後10週目において、血漿 glucagon の基礎値の低下を報告しているにすぎない。この点を詳細に検討するため、今回著者は、VMH-L ラットに種々の負荷試験を行い、膵 glucagon の分泌動態を追求した。著者らの成績では、VMH-L ラットにおいて、自由摂取時の血漿 glucagon の基礎値、および絶食または arginine 負荷に対する glucagon の分泌反応に有意の低下が認められた。

これらの低 glucagon 血症の原因としては、第一に高脂血症の影響が考えられる。近森⁸⁾と泰地²⁹⁾らは、VMH-L ラットでは血漿遊離脂肪酸 (FFA), triglyceride, 血清総 cholesterol およびリン脂質が高値であると報告しているが、このなかで血中 FFA の上昇は、glucagon 分泌を抑制することが知られている²⁰⁾。また Eaton ら⁹⁾は、低 glucagon 血症が認められる遺伝性肥満ラットに抗脂血剤を投与して血中脂質濃度を低下させると glucagon 分泌反応に改善がみられたと報告しており、泰地²⁹⁾も、VMH-L ラットに抗脂血剤を投与して同様の傾向を認めている。従って高脂血症は glucagon 分泌低下の一因になりうると考えられる。

また血漿 IRG 値が、体重および Lee's index と有意な逆相関を示したことは、体重増加や肥満が glucagon 分泌低下と関連があることを示唆している。さらに VMH-L ラットでは、対照に比べて運動量の減少が認められる¹¹⁾。膵 glucagon 分泌は、激しい運動によって上昇する⁷⁾ことから、運動量の減少が glucagon 分泌低下に影響を及ぼす可能性もある。

しかし今回の実験において、VMH-L ラットにおける低 glucagon 血症は、絶食および arginine による刺激に対する反応低下として、体重や Lee's index に差のない早期より出現しており、pair fed で飼育した場合にも認められたことから、肥満や高脂血症の影響だけでは説明できない。

視床下部腹内側核を破壊したラットでは、血漿 GH, prolactin, TSH などの下垂体ホルモンの分泌低下を生じ、特に GH の分泌反応は術後1週目にすでに有意に低下することが認められている¹⁶⁾。GH の glucagon 分泌に対する直接作用についての報告はないが、先端肥大症で glucagon 分泌亢進があることから GH の分泌低下は、glucagon 分泌低下を促している可能性がある。

VMH-L ラットにおける高 insulin 血症についてはよく知られている^{21) 30)}。著者らの成績でも、VMH-L ラットの血漿 IRI の基礎値は、術後1週目にはすでに上昇しており、術直後でも arginine で刺激した場合には、対照に比べて高反応を示した。この VMH-L ラットと対照ラットとの insulin 分泌の差は経過とともに大きくなり、血漿 IRI と IRG の基礎値の間には有意の逆相関が認められた。また insulin を投与して低血糖を生じさせると glucagon 分泌が刺激されるが、euglycemic clamp の際には insulin が glucagon 分泌を抑制すること²⁸⁾、insulin を臍動脈内に投与すると臍静脈血中の glucagon が減少することが報告されている²⁰⁾。これらのことから insulin は glucagon 分泌を抑制すると考えられ、高 insulin 血症は、早期よりの glucagon 分泌低下を説明する因子の一つであろう。

膵 A-cell よりの glucagon 分泌調節には、自律神経系が関与することが知られている^{3) 4) 6)}。視床下部腹内側核領域は b-交感帯といわれ²⁾、腹内側核および交感神経の電氣的刺激は、glucagon 分泌を刺激し、insulin 分泌を抑制するといわれている^{3) 5) 10) 22)}。従って腹内側核領域の破壊は、交感神経系を抑制し、glucagon 分泌を低下させると推測される。著者は VMH-L ラットの膵 A-cell の交感神経刺激に対する反応性をみるために、術後15週目に epinephrine 負荷試験を行った。その結果 Fig. 6 に示したように、epinephrine 負荷後の VMH-L ラットの血漿 IRI, IRG 反応には、対照ラ

ットとの間に差が認められなかった。教室の和泉¹⁷⁾は、組織学的に VMH-L ラットの膵 A-cell には対照ラットとの間に著変を認めないと報告しており、最近 Karakash¹⁸⁾らは、単離膵灌流実験で VMH-L ラットに glucagon 分泌亢進を認めている。また、Nishizawa and Bray²⁴⁾はストレスに対する血漿 FFA と glycerol の反応から、VMH-L ラットでは、交感神経系に抑制のあることを裏づけている。以上の事実から glucagon 分泌に関して膵には少なくとも低下はないと考えられ、腹内側核領域破壊による交感神経系の抑制が、VMH-L ラットにおける glucagon 分泌低下に大きな影響を与えていると思われる。

Moltz²³⁾は、視床下部腹内側核よりの抽出物中に insulin 分泌を抑制し、glucagon 分泌を刺激する物質があると報告したが、この説が事実であるとする、視床下部腹内側核破壊によるこの物質の低下が、VMH-L ラットにおける低 glucagon 血症の一因とも考えられる。

以上の他に、glucagon 分泌に影響する因子として、somatostatin (分泌抑制), serotonin, GIP, VIP, secretin, cholecystokinin, substance P, neurotensin (分泌刺激) などのポリペプチドホルモンがあるが、VMH-L ラットで血中濃度上昇を認めたとの報告がある somatostatin は、glucagon 分泌低下に影響を及ぼす可能性がある。

このように VMH-L ラットの glucagon 分泌低下については種々の原因が考えられ、おそらくこれらの因子が複雑に関与するものと思われる。

VMH-L ラットの肥満発生には、高 insulin 血症の存在が重要と考えられている^{12) 30) 31)}が、最近の研究により視床下部腹内側核領域破壊による交感神経抑制²⁴⁾、迷走神経緊張状態^{14) 21) 25)}がこの高 insulin 血症の最も大きな原因であることが判明してきた。膵 glucagon も同様に自律神経による分泌調節をうけており、脂肪分解作用、胃液・膵液分泌抑制作用および胃・腸管運動の抑制作用を有する²⁷⁾。したがって膵 glucagon の分泌低下は、視床下部性肥満の発生を助長する因子の一つとして重要な意義をもつものと考えられる。

ま と め

両側視床下部腹内側核領域を破壊したラットについて各種負荷試験時の膵 glucagon 分泌反応を追求したような結果を得た。

1. 術後 5, 10 週目の VMH-L ラットでは、自由食時の血漿 IRI の基礎値は低下を示した。また、24 時間絶食、arginine 負荷試験に対する glucagon 分泌反応は対照に比べて明らかに低下していた。
2. これらラットの血漿 IRI の基礎値は体重および Lee's index と正相関し、血漿 IRI の基礎値は、体重、Lee's index および血漿 IRI の基礎値と逆相関した。
3. VMH-L ラットにおいては術直後より、arginine 負荷試験時の血漿 IRI は高反応を示し、術後 1 週では血漿 IRI の有意な低反応が認められた。
4. pair fed で飼育した 4 週目の VMH-L ラットにおいても、arginine 負荷試験の際の血漿 IRI の分泌反応は低下していた。
5. VMH-L 術後 15 週目の epinephrine 負荷試験では、負荷後における血漿 IRI, IRI 値は対照との間に差を示さなかった。

以上のように VMH-L ラットでは、早期より低 glucagon 血症が認められ、その成因としては自律神経系の異常、insulin 過剰分泌などの種々の因子が考えられるが、一方、この低 glucagon 血症は、本肥満の発生を助長する因子の一つとも考えられる。

本論文の要旨は第51回内分泌学会総会 (1978年6月, 東京), 第52回内分泌学会総会 (1979年6月, 京都) で発表した。御指導, 御校閲いただいた森博愛教授および御指導いただいた徳島大学医学部附属病院検査部斎藤史郎教授に深謝するとともに, 御協力いただいた第二内科学教室員各位に感謝する。

文 献

- 1) Aguilar-Parada, E., Eisentraut, A.M. and Unger, R.H.: Effect of starvation on plasma pancreatic glucagon in normal man. *Diabetes*, 18: 717-723, 1969.
- 2) Ban, T.: The septo-preoptico-hypothalamic system and autonomic function. *Progress in Brain Research*, 21A: 1-43, 1966.
- 3) Bloom, S.R., Edwards, A.V. and Vaughan, N.J.A.: The role of the sympathetic innervation in the control of plasma glucagon concentration in the calf. *J. Physiol.*, 233: 457-466, 1973.
- 4) Bloom, S.R., Vaughan, N.J.A. and Russell, R.C.G.: Vagal control of glucagon release in man. *Lancet*, 2: 546-549, 1974.
- 5) Bloom, S.R. and Edwards, A.V.: The release of pancreatic glucagon and inhibition of insulin in response to stimulation of the sympathetic innervation. *J. Physiol.*, 253: 157-173, 1975.
- 6) Bloom, S.R., Edwards, A.V. and Hardy, R.N.: The role of the autonomic nervous system in the control of glucagon, insulin and pancreatic polypeptide release from the pancreas. *J. Physiol.*, 280: 9-23, 1978.
- 7) Böttger, I., Schlein, E.M., Falloona, G.R., Knochel, J.P. and Unger, R.H.: The effect of exercise on glucagon secretion. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 35: 117-125, 1972.
- 8) 近森一正: 視床下部性肥満の脂質動員に関する研究. *四国医誌* 25: 608-621, 1969.
- 9) Eaton, R.P., Oase, R. and Schade, D.S.: Altered insulin and glucagon secretion in treated genetic hyperlipemia: a mechanism of therapy. *Metabolism*, 25: 245-249, 1976.
- 10) Frohman, L.A. and Bernardis, L.L.: Effect of hypothalamic stimulation on plasma glucose, insulin, and glucagon levels. *Am. J. Physiol.*, 221: 1596-1603, 1971.
- 11) Hetherington, A.W. and Ranson, S.W.: The spontaneous activity and food intake of rats with hypothalamic lesions. *Am. J. Physiol.*, 136: 609-617, 1942.
- 12) Hoebel, B.G. and Teitelbaum, P.: Weight regulation in normal and hypothalamic hyperphagic rats. *J. Comp. Physiol. Psychol.*, 61: 189-193, 1966.
- 13) 井村裕夫, 池田正毅, 清野 裕: シンポジウム, 糖尿病の診断(3)-ii. *日内会誌* 66: 27-32, 1976.
- 14) Inoue, S. and Bray, G.A.: The effects of subdiaphragmatic vagotomy in rats with ventromedial hypothalamic obesity. *Endocrinology*, 100: 108-114, 1977.
- 15) Inoue, S., Campfield, L.A. and Bray, G.A.: Comparison of metabolic alterations in hypothalamic and high fat diet-induced obesity. *Am. J. Physiol.*, 233: R 162-168, 1977.
- 16) 井坂勝利: 視床下部性肥満ラットにおける下垂体前葉ホルモンの分泌動態. *日内分泌会誌* 54: 93-106, 1978.
- 17) 和泉英彦: 視床下部性肥満ラットの膈ラ氏島の組織学的検討. *日内分泌会誌* 54: 876-890, 1978.
- 18) Karakash, C., Rohner - Jeanrenaud, F., Hustvedt, B.E. and Jeanrenaud, B.: Nitrogen handling in adult hypothalamic obese rats. *Am. J. Physiol.*, 238: E 32-37, 1980.
- 19) Krieg, W.J.S.: Accurate placement of minute lesions in the brain of albino rat. *Quart.*

Bull. Northwest. Univ. Med. School, 20: 199–208, 1946.

20) Madison, L.L., Seyffert, W.A. and Unger, R.H.: Effect of plasma free fatty acids on plasma glucagon and serum insulin concentrations. *Metabolism*, 17: 301–304, 1968.

21) 増田和代: 視床下部性肥満ラットにおける血漿 insulin および triglyceride の変動. 四国医誌 31: 1–12, 1975.

22) Miller, R.F. and Horton, E.S.: Neural release of glucagon is inhibited by hyperglycemia and enhanced by phentolamine. *Diabetes*, 28: 762–768, 1979.

23) Moltz, J.H., Dobbs, R.E., MaCann, S.M. and Fawcett, C.P.: Effects of hypothalamic factors of insulin and glucagon release from the islets of Langerhans. *Endocrinology*, 101: 196–202, 1977.

24) Nishizawa, Y. and Bray, G.A.: Ventromedial hypothalamic lesions and the mobilization of fatty acid. *J. Clin. Invest.*, 61: 714–721, 1978.

25) Powley, T.L. and Opsahl, C.A.: Ventromedial hypothalamic obesity abolished by subdiaphragmatic vagotomy. *Am. J. Physiol.*, 226: 25–33, 1974.

26) Samols, E., Tyler, J. and Marks, V.: Glucagon – insulin interrelationships.: 151–173, Ed. by Lefevre, P.J. and Unger, R.H., In *Glucagon*. Pergamon Press, Oxford, 1972.

27) 島 健二, 松山辰男, 283–331, 三浦義彰, 鎮目和夫編集, ポリペプチドホルモン, 朝倉書店, 東京 1974.

28) Service, F.J., Nelson, R.L., Rubenstein, A.H. and Go, V.L.W.: Direct effect of insulin on secretion of insulin, glucagon, gastric inhibitory polypeptide, and gastrin during maintenance of normoglycemia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 47: 488–493, 1978.

29) 泰地春美, 近森一正, 和泉英彦, 西村典三, 末広史恵, 佐藤 敬: 視床下部性肥満ラットにおける血中脂質の変化. 四国医誌 36: 158–167, 1980.

30) 安岡 勲: 実験的肥満. 医学のあゆみ 101: 393–398, 1977.

31) York, D.A. and Bray, G.A.: Dependence of hypothalamic obesity on insulin, the pituitary and the adrenal gland. *Endocrinology*, 90: 885–894, 1972.

(受付日: 55. 6. 2)