セクレチンの膵内外分泌作用に関する研究

第4編 合成セクレチンのラット in vivo における膵内外分泌作用

神戸大学医学部第2内科学教室

坂本 長逸, 大槻 眞, 前田 光雄,
大木 篤, 尤 芳才, 山崎 富生,
森田 聰一郎, 寺師 克洋, 馬場 茂明

The Effect of Secretin on the Exocrine and Endocrine Pancreas

Part 4: Plasma Insulin, Glucagon and Secretin Concentrations and Pancreatic Exocrine Secretion in Response to a Bolus Injection of Synthetic Secretin in the Rat

**Choitsu SAKAMOTO, Makoto OTSUKI, Mitsuo MAEDA,
Atsushi OHKI, Hosai YUU, Tomio YAMASAKI
Soichiro MORITA, Katsuhiro TERASHI and Shigeaki BABA**

The Second Department of Internal Medicine,
Kobe University School of Medicine
Kobe, Japan

In the previous studies we have shown that endogenous secretin induced by an intraduodenal instillation of 0.1N HCl or 1-phenyl-1-hydroxy-n-pentane is not able to stimulate insulin secretion, but exogenous synthetic secretin stimulates pancreatic α -cells in the rat pancreas perfused with glucose 50mg/dl. Contrary to these findings, many investigators have reported that natural porcine secretin can stimulate insulin secretion in man and in the dog.

However, none of the previous reports have determined plasma secretin levels after an exogenous secretin administration. Thus it was not obvious whether insulin-releasing effect of secretin was physiological or pharmacological. Therefore, the present investigation was undertaken to make clear two questions. One was to evaluate the pancreatic endocrine and exocrine secretions in response to a bolus injection of synthetic secretin in the rat. The other was to compare the secretin levels in the portal vein introduced by the bolus injection with that endogenously released by HCl. We also discussed the endocrine and exocrine secretions in response to synthetic secretin after pretreatment of 1mg per kg B.W. atropine sulphate, since in the in vitro perfused rat pancreas, synthetic secretin did not show a direct effect on the pancreatic β -cell. Wistar strain male rats, weighing from 250g B.W. to 300g B.W. were used after a 15 hr starvation period and were anesthetized by a subcutaneous injection of pentobarbital. Various amounts of synthetic secretin (10ng/kg

B.W. to 100 μ g/kg B.W.) were introduced into the jugular vein by a single injection. The flow rate of pancreatic juice and amylase output were measured at 10 min intervals. Plasma insulin, glucagon and secretin in the portal vein were determined by radioimmunoassay.

Immunoreactive insulin (IRI) secretion rapidly occurred in response to 10 μ g/kg B.W. synthetic secretin. However, the concentration of immunoreactive secretin (IRS, 28.7 $\pm$ 4.1ng/ml) at this time was 80 times higher than the physiological level (351.5 $\pm$ 28.4pg/ml) released by 0.1N HCl. Therefore IRI response stimulated by a bolus injection of synthetic secretin may be due to the pharmacological effect of secretin or to the effect of other factors. In contrast to IRI, immunoreactive glucagon (IRG) increased significantly at the same secretin dose of 10ng/kg B.W. as exocrine secretions did. These endocrine secretions in response to 10 μ g/kg B.W. secretin were suppressed significantly after the pretreatment of atropine sulphate, whereas exocrine secretions were not changed.

The vagal nerve seems to play a significant role on the effect of synthetic secretin on insulin secretion in in vivo rat experiments since insulin secretion in response to synthetic secretin could not be detected in the perfused rat pancreas without a nervous system.

緒 言

十二指腸内塩酸酸性化及び1—Phenyl—1—Hydroxy—n—Pentaneの十二指腸内投与によって、内因性セクレチン分泌が刺激されるが¹⁶ この分泌刺激された内因性セクレチンにはインスリン分泌刺激作用が認められず¹⁷ 更に in vitro 灌流膵標本では、合成セクレチンは直接膵 β 細胞へ作用することではなく、逆に膵 α 細胞刺激作用を有していた²⁰。

このような私達の実験結果に反し、多くの研究者達は^{7) 12) 19)} 人や犬を用いた in vivo の実験で、抽出セクレチンにインスリン分泌刺激作用があることを報告している。しかしながら過去の報告では投与セクレチンに対する血中セクレチン濃度が測定されておらず、インスリン分泌反応が、生理量のセクレチンに対するものか、あるいは薬理量のセクレチンに対する反応なのかは明らかでなかった。

そこで今回はラット in vivo において合成セクレチンの静脈内単回投与に対する膵内外分泌反応を検討し、同時に門脈血中セクレチン濃度を測定し、十二指腸内酸性化に伴うセクレチン分泌反応と対比検討した。

in vitro 灌流膵標本実験系では合成セクレチンに膵 β 細胞への直接作用が認められなかったので²⁰ in vivo の系における合成セクレチンの作用が自律神経の修飾を受けたものかどうかを明らかにするため、自律神経遮断剤を前処置後、合成セクレチンを投与して、その後の膵内外分泌反応についても検討を加えた。

実 験 方 法

(I) ラット標本

体重250～300 g の Wistar 系雄性ラットを15時間絶食後、実験に用いた。pentobarbital (50mg/kg /ml) の皮下注射で麻酔し、背位に固定後腹部正中切開にて開腹した。次に胆膵管十二指腸端に金属針（内径0.5mm 長さ7mm）を挿入固定し、金属針遊離端にシリコンチューブを接続して膵液を流

出させた。胆膵管の肝臓側は結紮切断し、遊離した肝管に同様の金属針を挿入して胆汁を流出させた。ラット体温をヒートパネルにて保持し、麻酔開始約3時間後、膵液流出量が一定状態になってから以下の実験を行なった。

- (1) 合成セクレチン 10ng/kg B.W. 投与群 (n = 8)
- (2) 合成セクレチン 100ng/kg B.W. 投与群 (n = 8)
- (3) 合成セクレチン 1 μ g/kg B.W. 投与群 (n = 9)
- (4) 合成セクレチン 10 μ g/kg B.W. 投与群 (n = 7)
- (5) 合成セクレチン 100 μ g/kg B.W. 投与群 (n = 9)
- (6) 硫酸アトロピン 1 mg/kg B.W. 10分前投与後合成セクレチン 10 μ g/kg B.W. 投与群 (n = 7)
- (7) ブドウ糖 0.5g/kg B.W. 投与群 (n = 8)
- (8) 硫酸アトロピン 1 mg/kg B.W. 10分前投与後ブドウ糖 0.5g/kg B.W. 投与群 (n = 6)

(II) 薬剤投与

10ng/ml/kg B.W. ~ 100 μ g/ml/kg B.W. の濃度に希釈された合成セクレチン (静岡薬大 矢内原昇教授合成 Lot No NY-MK-6-47) を一側頸静脈より単回投与した。アトロピンは 1mg/2ml/kg の濃度の硫酸アトロピンを用い合成セクレチン投与及びブドウ糖投与10分前に頸静脈へ単回投与した。ブドウ糖は 20%ブドウ糖溶液を用い、0.5g/kg B.W. の濃度で一側頸静脈に単回投与した。

(III) 採血方法及び膵液採取方法

合成セクレチン及びブドウ糖投与前、投与後2.5分、5分、10分、30分、60分に肝門部より約1.5 cm遠位で EDTA $\cdot$ 2Na (1.2mg/1ml 血液), aprotinin (Trasylol[®] 500KIE/1ml 血液) を含む注射器を用いて門脈血を採取した。採血後の出血は圧迫止血にて防止した。採取した門脈血は直ちに冷凍遠沈器にて血漿分離後、インスリン、膵グルカゴン及びセクレチン測定まで -20°C に保存した。

膵液は10分毎に金属針遊離端に接続したシリコンチューブを交換して採取し、液量測定 (μ l/10 min) ののち 500 μ l 生理的食塩水に希釈してアミラーゼ活性測定まで -20°C に保存した。

(IV) インスリン、膵グルカゴン、セクレチン及びアミラーゼ活性の測定

血中インスリン濃度 (IRI) はラットインスリンを標準としてポリエチレングリコールを用いた radioimmunoassay (RIA) で測定⁵⁾し、膵グルカゴン (IRG) は 30K 抗体とデキストランチャコールを用いた RIA で測定した¹⁾。セクレチン (IRS) の測定はセクレチンキット「第一」(第一ラジオアイソトープ研究所) を用いた RIA による¹⁵⁾。アミラーゼ活性は色素殿粉法にて測定し²⁾ 10分間の放出量として表わした (S.U./10min)。

結 果

合成セクレチン 100ng/kg B.W. 頸静脈内単回投与による門脈血中 IRS 濃度は、前値 54.7 ± 5.8 pg/ml で注入 2.5 分に頂値 238.8 ± 30.9 pg/ml に達し以後急速に前値に復した。IRI, IRG はそれぞれ前値 4.2 ± 0.5 ng/ml, 214 ± 39 pg/ml から投与 5 分後及び 2.5 分後に頂値 6.0 ± 0.5 ng/ml, 315 ± 55 pg/ml を認めたが前値との間に有意な差を認めなかった。一方膵液量アミラーゼ放出量は前値 4.1 ± 0.7 μ l/10min 及び 51.6 ± 15.3 S.U./10min から投与直後の 10 分間にそれぞれ 15.7 ± 1.9 μ l/10min ($P < 0.001$), 及び 679.3 ± 173.7 S.U./10min ($P < 0.01$) に達し、前値に比して有意な増加反応を認めた。

Fig. 1. Effect of intravenous bolus injection of synthetic secretin (100ng/kg B.W.) on portal plasma immunoreactive secretin (IRS), insulin (IRI), glucagon (IRG), and pancreatic exocrine secretions. Each point represents the mean $\pm$ S.E. of 8 rats.

Fig. 2. Effect of intravenous bolus injection of synthetic secretin (10 μ g/kg B.W.) on portal plasma IRS, IRI, IRG and pancreatic exocrine secretions. Each point represents the mean $\pm$ S.E. of 7 rats.

Fig. 3. Dose response relationships between various doses of synthetic secretin (0.01 to 100 µg/kg B.W.) and pancreatic endocrine (right) and exocrine (left) secretions.

合成セクレチン 10 µg/kg B.W. 単回投与では、門脈血中 IRS 濃度は 100 ng/kg B.W. 投与時と同様に 2.5 分に頂値 28.7 ± 4.1 ng/ml に達し以後漸減した。門脈血中 IRI は前値 3.6 ± 0.3 ng/ml から投与 5 分後に 12.9 ± 1.3 ng/ml に、IRG は前値 145 ± 23 pg/ml から投与 2.5 分後に 380 ± 58 pg/ml に達し、それぞれ前値に比し有意に増加した ($P < 0.01$)。膵液量、アミラーゼ放出量は 100 ng/kg B.W. 投与群に比し更に増大反応を認め、投与後 10 分から 20 分目、及び投与直後の 10 分目にそれぞれ頂値 35.7 ± 3.6 µl/10 min, 1561 ± 356 S.U./10 min に達し、以後も外分泌反応が持続した。

合成セクレチン 10 ng/kg B.W. の濃度から 100 µg/kg B.W. の濃度までの静脈内単回投与に対する膵内外分泌反応の最大反応（内分泌反応は 2.5 分値から 10 分値までの最大値）の平均値を図 3 に示した。門脈血中 IRI は 10 µg/kg B.W. 以上の濃度で ($P < 0.01$)、IRG は 0.01 µg (10 ng)/kg B.W. 以上の濃度で ($P < 0.01$) それぞれ有意な増加反応を認め、膵外分泌反応は 0.01 µg (10 ng)/kg B.W. 以上の濃度で有意に増加した ($P < 0.001$)。

そこで高濃度セクレチン投与による膵内外分泌反応と自律神経の関係を検討するため、アトロピン 1 mg/kg B.W. を前投与し、10 分後に 10 µg/kg B.W. の濃度の合成セクレチンを投与した。アトロピン投与群では、門脈血中 IRI 及び IRG は前値 5.1 ± 0.4 ng/ml, 281 ± 20 pg/ml から、合成セクレチン投与後 2.5 分に 6.9 ± 1.2 ng/ml, 341 ± 34.5 pg/ml と上昇傾向は認めたがアトロピン投与前値との間に有意な差は認められなかった。一方膵液量及びアミラーゼ放出量はアトロピン投与に関わらず合成セクレチン単回投与群とほぼ同じ反応を認めた。

合成セクレチン 10 µg/kg B.W. 投与時の IRI 分泌促進作用に対するアトロピンの効果が非特異的なものか否かを検討するため、ブドウ糖 0.5 g/kg B.W. 投与群と同濃度アトロピン投与後ブドウ糖投与群を比較検討した。ブドウ糖単回投与群では、門脈血中 IRI は前値 5.7 ± 0.7 ng/ml から投与後 2.5 分に頂値 23.8 ± 4.8 ng/ml に達し以後漸減した。アトロピン投与後ブドウ糖投与群も同様に前値 4.3 ± 1.1 ng/ml から、ブドウ糖投与後 2.5 分に頂値 18.4 ± 5 ng/ml に達し、両者の頂値の間には有意な差はなかった。

Fig. 4. Effect of atropine sulphate (1mg/kg B.W.) on portal plasma IRI, IRG (on the top) and pancreatic exocrine secretions (on the bottom) induced by intravenous bolus injection of $10\mu\text{g/kg}$ B.W. synthetic secretin. Each point represents the mean $\pm$ S.E.

Fig. 5. The portal plasma IRI response to intravenous glucose load (0.5g/kg B.W.) with and without atropine sulphate (1mg/kg B.W.).

考 按

従来より人, 犬を用いた *in vivo* の実験で抽出セクレチンがインスリン分泌刺激作用を有すると
の数多くの報告を認めるが^{7) 12) 19)}, 合成セクレチンのインスリン分泌作用を検討したものはまだ認
めない。第2編で私達が明らかにしたように¹⁷⁾ 内因性セクレチン濃度にほぼ等しくなるように合
成セクレチンを持続投与しても, インスリン分泌増加反応は認められず, セクレチン製剤の差や,
投与量の差, 及び種族差等を考慮する必要があった。そこで今回は特に合成セクレチンの投与量を
 10ng/kg B.W. の濃度から $100\mu\text{g/kg}$ B.W. の濃度まで増加させてインスリン分泌反応を検討した。

10 μ g/kg B.W. の濃度の合成セクレチン投与で、はじめて門脈血中 IRI 分泌増加反応を認めた。この濃度の合成セクレチン投与による門脈血中 IRS 濃度は 28.7 ± 4.1 ng/ml であり、第 1 編¹⁰ で明らかにした十二指腸内塩酸酸性化に伴う門脈血中セクレチン濃度 351 ± 28 pg/ml に比して非常に高値を示した。これに反し門脈血中 IRS 濃度が塩酸十二指腸内注人時とほぼ等しくなる 100 ng/kg B.W. の濃度の合成セクレチンの投与に対しては、IRI 分泌増加反応は観察されなかった。すなわちラットでは、生理量と思われる合成セクレチンの投与ではインスリン分泌増加反応は観察されず、非生理的な大量の合成セクレチン投与で初めて認められるため、合成セクレチン投与に伴うインスリン分泌増加反応はセクレチンの膵 β 細胞への薬理的作用か、あるいは二次的な別の因子を介しての作用であり、生理的な作用とは考えられない。あるいは、人及び犬とラットでは膵外分泌腺のセクレチンに対する感受性が異なると報告されている⁶⁾ のと同様に、動物種族間で膵 β 細胞のセクレチンに対する感受性に差があるのかもしれない。この事は Glick ら⁸⁾ がモンキーとラットに体重あたり同程度の抽出セクレチンを投与すると、モンキーでは急峻なインスリン分泌増加反応を認めたが、ラットではインスリン分泌増加はまったく観察されなかったと報告している事からも考えられる。一方合成セクレチン投与に対する IRG 分泌反応も 10 μ g/kg B.W. の濃度の合成セクレチン投与で 2.5 分に頂値を有する急峻な増加反応が観察されたが、IRI とは異なり更に低濃度の合成セクレチン、10 ng/kg B.W. の投与でも IRG 分泌反応は認められ、2.5 から 10 分までの最大反応の平均値は前値に比して有意に増加した。このような合成セクレチンの膵 α 細胞刺激作用は、灌流膵標本でも観察されており、100 mg/100 ml ブドウ糖存在下で抑制されることから²⁰⁾ in vivo における IRG 分泌刺激作用は合成セクレチンの直接作用と思われる。

このような合成セクレチン投与による膵内分泌反応も、アトロピン 1 mg/kg を前投与すると有意に抑制された。特に門脈血中 IRI 濃度はアトロピン投与前値とほぼ同じレベルにまで抑制されたが、同じ処置を行なっても、IVGTT に対する IRI 分泌反応は変化しなかった。膵 β 細胞への迷走神経支配は諸家の報告^{3) 9)} でも明らかにされており、しかも 0.5 mg/kg のアトロピン投与で 0.5 g/kg B.W. の濃度のブドウ糖静脈内投与に対する IRI 分泌が有意に抑制されたとの報告⁴⁾ もあり、アトロピン前処置によって合成セクレチンに対する IRI 分泌反応が抑制されたのは、アトロピンの膵 β 細胞への直接抑制作用によるものかもしれない。しかしほぼ完全に迷走神経支配を取り除いた膵灌流標本における実験系でブドウ糖は IRI 分泌刺激作用を持つのに反し、合成セクレチンはまったく IRI 分泌刺激作用を示さなかった事実²⁰⁾ とも考えあわせると in vivo の実験系における合成セクレチンの IRI 分泌刺激作用には、ブドウ糖による IRI 分泌刺激に比し、迷走神経系が重要な意味を持っているものと考えられる。あるいは、セクレチンには膵血流量増加作用が認められており¹⁶⁾ セクレチン大量投与による IRI 分泌増加反応が、膵血流量増加に伴うものであれば、アトロピン前処置が膵血流量を抑制したために¹⁰⁾ インスリン分泌が抑制されたとも考えられる。

一方膵外分泌反応は内分泌反応とは異なり膵液量、アミラーゼ放出量ともに 10 ng/kg B.W. の濃度の合成セクレチン投与で有意な増加反応を認め、検討し得た 100 μ g/kg B.W. の濃度範囲では容量反応相関があった。in vitro 灌流膵標本における膵外分泌反応とは異なり、100 Mg/kg B.W. セクレチンに対して膵外分泌反応が抑制されなかったのは、より高濃度の合成セクレチンを用いなかった事によるものと思われる。更にこの膵外分泌反応も内分泌反応とは異なり、アトロピン前処置を行なっても合成セクレチン単独投与群との間にまったく差がなかった。迷走神経が内因性セクレチン分泌に関与している事は、アトロピンを十二指腸内へ投与すると内因性セクレチン並びに外分泌反応が抑制

される事から明らかとなっているが¹¹⁾ 外因性セクレチンによる膵外分泌反応に対するアトロピンの効果については Moreland ら¹³⁾ は迷走神経は膵の分泌細胞レベルでセクレチンとは競合しないと報告しているし、一方 Thomas ら¹⁸⁾ のアトロピン投与でセクレチンに対する膵外分泌反応は抑制されるとの報告もあり一定の結論を得ていない。

結 語

- (1) ラット in vivo の実験系で各種濃度の合成セクレチン静脈内単回投与に対する膵内外分泌反応を検討した。合成セクレチン投与に伴う膵内外分泌反応に対するアトロピンの効果も合わせて検討した。
- (2) 10ng/kg B.W. 以上の濃度の合成セクレチン投与で膵外分泌反応は有意に増加した。
- (3) 10 μ g/kg B.W. 以上の濃度の合成セクレチン投与で IRI の急峻な増加反応が認められたが、この濃度のセクレチン投与による門脈血中 IRS 濃度は非生理的なものと思われた。
- (4) IRG 分泌反応は 10ng/kg B.W. 以上の濃度の合成セクレチンの投与で認められた。
- (5) 10 μ g/kg B.W. の濃度の合成セクレチンに対する膵内分泌反応はアトロピン前投与で有意に抑制された。
- (6) 10 μ g/kg B.W. の濃度の合成セクレチンに対する膵外分泌反応はアトロピン前投与によってもまったく変化しなかった。

文 献

- 1) Aquilar-Parada, E., Eisentraut, A.M. and Unger, R.H.: Brief scientific communication. Pancreatic glucagon secretion in normal and diabetic subjects. *Am. J. Med. Scie.*, 257: 415—419, 1969.
- 2) Ceska, M., Birath, K. and Brown, B.: A new and rapid method for the clinical determination of α -amylase activities in human and urine. *Clin. Chim. Acta.*, 26: 437—444, 1969.
- 3) Conaway, H.H., Griffey, M.A. and Whitney, J.E.: Characterization of acetylcholine induced insulin secretion in the isolated perfused dog pancreas. *Pro. Soc. Exp. Biol. Med.*, 50: 308—312, 1975.
- 4) Daniel, P.M. and Henderson, J.R.: The effect of atropine on insulin release caused by intravenous glucose in the rhesus monkey. *Acta. Endocrinol.*, 78: 736—745, 1975.
- 5) Desbuquois, B. and Aurbach, G.D.: Use of polyethylene glycol to separate free and antibody-bound peptide hormones in radioimmunoassay. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 33: 732—738, 1971.
- 6) Dockray, G.J.: The action of secretin, cholecystokinin-pancreozymin and caerulein on pancreatic secretion in the rat. *J. Physiol.*, 225: 679—692, 1972.
- 7) Enk, B.: Secretin-induced insulin response. II Dose — response relation. *Acta. Endocrinol.*, 82: 312—317, 1976.
- 8) Glick, Z., Baile, C.A. and Mayer, J.: Insulinotropic and possible insulin-like effects of secretin and cholecystokinin-pancreozymin. *Endocrinol.*, 86: 927—931, 1970.
- 9) Iversen, J.: Effect of acetylcholine on the secretion of glucagon and insulin from the isolated perfused canine pancreas. *Diabetes*, 22: 381—387, 1973.
- 10) Kaneto, A. and Kosaka, K.: Stimulation of glucagon and insulin secretion by acetylcholine infused intrapancreatically. *Endocrinol.*, 95: 676—681, 1974.
- 11) Konturek, S.J., Tasler, J. and Obtulowicz, W.: Effect

- of atropine on pancreatic responses to endogenous and exogenous secretin. *Am. J. Digest. Disease*, 16: 385–394, 1971.
- 12) Lerner, R.L. and Porte, D.: Uniphasic insulin responses to secretin stimulation in man. *J. Clin. Invest.*, 49: 2276–2280, 1971.
- 13) Moreland, H. and Johnson, L.R.: Effect of vagotomy on pancreatic secretion stimulated by endogenous and exogenous secretin. *Gastroenterol.*, 60: 425–431, 1971.
- 14) 大槻 眞, 坂本長逸, 前田光雄, 尤 芳才, 山崎富生, 岡野邦泰, 馬場茂明: セクレチンの膵内外分泌作用に関する研究. 第1編, 十二指腸内塩酸ならびに 1-phenyl-1-hydroxy-n-pentane 注入と合成セクレチン静脈内投与に対する血中セクレチン濃度と膵外分泌反応の比較. *日内分泌誌*, 54: 1116–1124, 1978.
- 15) 大槻 眞, 前田光雄, 坂本長逸, 岡野邦泰, 神田 勤, 山崎富生, 佐伯 進, 尤 芳才, 馬場茂明: セクレチン分泌に関する研究. *ホルモンと臨床*, 26: 1333–1338, 1978.
- 16) Papp, M., Varga, B., Folly, G. and Feher, S.: Humoral regulation of pancreatic blood flow. *Mater. Med. Pol.*, 9: 190–193, 1977.
- 17) 坂本長逸, 大槻 眞, 前田光雄, 小林 登, 寺師克洋, 森田聰一郎, 馬場茂明: セクレチンの膵内外分泌作用に関する研究. 第2編, 十二指腸内塩酸ならびに 1-phenyl-1-hydroxy-n-pentane 注入と合成セクレチン静脈内投与に対する門脈血中インスリン及び膵グルカゴン分泌について. *日内分泌誌*, 55: 877–886, 1979.
- 18) Thomas, J.E.: Mechanism of action of pancreatic stimuli studied by means of atropine-like drugs. *Am. J. Physiol.*, 206: 124–128, 1964.
- 19) Unger, R.H., Ketterer, H., Dupre, J. and Eisentraut, A.M.: The effect of secretin, pancreozymin and gastrin on insulin and glucagon secretion in anesthetized dogs. *J. Clin. Invest.*, 46: 630–645, 1976.
- 20) 尤 芳才, 大槻 眞, 坂本長逸, 前田光雄, 大木 篤, 森田聰一郎, 小林 登, 寺師克洋, 馬場茂明: セクレチンの膵内外分泌作用に関する研究. 第3編, ラット灌流膵における合成セクレチンによる膵内外分泌反応. *日内分泌誌*, 56: 171–179, 1980.