Pancreatic polypeptide の中枢作用に関する研究 特に insulin 分泌抑制機構について

神戸大学医学部内科学第二講座

(指導: 馬場茂明教授)

乾 明 夫

Inhibition of Insulin Secretion by Intracerebroventricular Infusion of Pancreatic Polypeptide in Conscious Dogs

Akio INUI

The Second Department of Internal Medicine,
Kobe University School of Medicine,
(Director: Prof. Shigeaki Baba)

Previously, we demonstrated that peripheral infusion of pancreatic polypeptide (PP) inhibits insulin response to several stimuli through vagal innervation. Since PP is found not only in pancreas but also in brain or cerebrospinal fluid, we studied the effect of intracerebroventricular infusion of PP on insulin secretion before and after vagotomy in dogs.

Mongrel dogs were settled with a chronic cannula allowing intraventricular infusions into the third ($n=4$) or lateral ($n=4$) cerebral ventricle. All the experiments were performed one week after the operation in a fully conscious, relaxed state. Porcine PP (pPP, 50ng or 5 μ g/dog in 100 μ l saline), which has the same primary structure with that of canine PP, or saline alone was infused into the cerebral ventricles for 5 minutes at the rate of 20 μ l/minutes. As stimuli of insulin secretion, modified sham feeding (MSF; sight and smell of food for 5 minutes), glucose injection (IV-Glucose; 0.5g/kg/30 seconds, intravenously) and CCK-octapeptide infusion (IV-CCK-8; 0.07 μ g/kg/5 minutes, intravenously) were applied immediately after (and in some experiments various intervals after) the end of pPP or saline infusion into the ventricles. Immunoreactive PP or insulin was measured by a specific radioimmunoassay.

Administration of PP caused significant inhibition of insulin secretion by MSF, IV-Glucose and IV-CCK-8 without affecting basal insulin secretion. The observed effect of the peptide was most potent when infused into the third cerebral ventricle at a dose of 50 ng/dog and not in a dose-related fashion. The integrated insulin responses to MSF, IV-Glucose and IV-CCK-8 were 28, 58 and 30%, respectively, as those of controls. This effect was likely to be of central origin because an overflow of PP to the periphery could not be observed by PP radioimmunoassay. Prior transthoracic bilateral truncal vagotomy abolished

the suppressive effect of PP on glucose- and CCK-8-induced insulin secretion. Furthermore, the time course study of CCK-8 suggested that PP could interact with the regions surrounding the third cerebral ventricle.

These results suggest that PP affects the central nervous system to control pancreatic insulin secretion via the vagus nerve like other peptides/neuroregulators which modify physiological processes (e.g. insulin release, acid secretion, motility).

緒 言

Pancreatic polypeptide (PP) は食物摂取, 特に蛋白食摂取に際し, 二相性の分泌反応を示す circulating hormone であるが, その分泌機構に自律神経, 特に迷走神経が深く関与するという特徴を有する^{13, 20}。その生物作用は多岐にわたり報告され²⁾, ホ乳類 (ヒト, イヌ) においては消化管や胆道機能, 膵外分泌に対する作用が確認され, なかでも胆汁及び膵液分泌の抑制作用は生理作用ともくされている。

しかし著者は, 膵内分泌に対する生理作用として, PP が insulin 分泌調節機構に関与する可能性を報告してきた^{15, 22)}。PP が insulin 分泌に抑制的に作用する事実は, 既に mouse¹⁸⁾ や rat²¹⁾ において報告され, またヒト¹⁾ においても, ほば生理量のウシ PP 経静脈投与により, 摂食後の insulin 分泌反応が若干抑制される事実が知られている。この抑制作用は, in vitro の実験系⁸⁾ 及び迷走神経幹切断 (迷切) 後¹⁵⁾ では認められず, 従ってこれら PP の生物作用発現に際しては, 迷走神経が関与していることが想定される。

従来より, 迷走神経には多数の sensory receptor の存在が知られ²³⁾, 中枢神経系を介した多様な反射性調節機構の存在することが知られている。従って, 血中 PP が迷走神経依存性にその作用を発現するのであるなら, 中枢あるいは末梢での作用点の如何によらず, これら神経系の関与のあり方を明らかにする必要がある。さらに近年, 脳^{12, 14)} 及び脳脊髄液 (CSF)³⁴⁾ 中にも PP 様物質の存在が確認され, brain-gut peptide の一員として PP の役割も想定されることから, 脳内における役割をも明らかにする必要がある。本研究では PP を中枢性 (脳室内) に投与し, brain peptide としての PP の insulin 分泌に及ぼす影響を検討し, その生理作用機構について究明することを目的とした。

方 法

1) 対象及び術式

雑種成犬 (平均体重 12 Kg) の第 III 脳室 (第 III 脳室群: n = 4), もしくは側脳室 (側脳室群: n = 4) 内に, 以下の如くカニューレを挿入, 留置した。まず sodium thiamilal (isozol[®] 吉富製薬) 麻酔下に, イヌを脳定位固定装置 (成茂科学機械研究所) に装着し, 皮膚を切開後, 一部筋肉を剥離, 切除した。ついで, 頭頂骨に円形の頭蓋窓を作成し, 露出した硬膜の一部を切開後, 池田ら¹¹⁾ の考案した optical fiber technique を用い, 20 ゲージのステンレスカニューレ (外筒針) を脳室内に挿入した。挿入部位は原則として, 第 III 脳室の場合は interaural line より前方に 15 mm, 正中線より側方に 6 mm の位置で, 正中矢状面より約 16 度の角度をもって挿入し, また側脳室の場合は interaural line より前方に 20 mm, 正中線より側方に 8 mm の位置から垂直に挿入した。固定は歯科用セメントを用い, 骨接合用螺子を支柱とし, ドーム状の金属冠をかぶせて外界から遮断した。

術後1週間経過したイヌを、16時間の絶食の後 Pavlov standにおき、すべて無麻酔条件下で実験を行なった。

迷切は開胸下で行ない、同時に幽門形成術を付加した。迷切の可否は、insulin 低血糖刺激下の PP 分泌反応が欠如²⁰⁾ することで判断し、術後1ヵ月経過後、側脳室内にカニューレを挿入、留置し、同様に実験を行なった(迷切群:n=4)。

脳室内注入の確認は、実験の度に内筒針より脳脊髄液(CSF)の逆流を観察し、かつすべての実験終了後、色素 fast green を注入し脳を摘出して、肉眼的にカニューレの挿入部位及び染色範囲を確認した。

2) 各種負荷試験

PP (ブタ PP (pPP) 5 μ g/dog, 50 ng/dog:生食100 μ lに溶解),又は対照の生理食塩水(生食100 μ l)を第Ⅲ脳室、もしくは側脳室内に5分間持続注入(20 μ l/分)した後、以下の各種 insulin 分泌刺激を加えた。

(1) insulin 基礎分泌に及ぼす影響(基礎分泌)

PP もしくは生食を脳室内に注入後、120分まで経時的に採血した。

(2) modified sham feeding (MSF)

通常の食品からなる試験食(蛋白質42%, 糖質22%, 脂質36%, 総カロリー243 Kcal)を、摂食させることなく眺め、においを嗅ぐ操作を5分間行ない、MSF 開始後30分まで経時的に採血した。

(3) ブドウ糖経静脈負荷(IV-Glucose)

体重1Kgあたり0.5gのブドウ糖溶液を30秒間で急速静注し、以後60分まで採血を行なった。

(4) CCK-8 経静脈負荷(IV-CCK-8)

合成ブタ CCK-8 (静岡薬大, 矢内原教授提供)を生食にて溶解後, Truth 万能注入器を用い, CC K-8 0.07 μ g/kg を5分間静脈内に注入し、以後40分まで採血を行なった。

さらに CCK-8 による insulin 分泌刺激は、PP の第Ⅲ脳室もしくは側脳室内注入終了直後、15分後、30分後及び60分後にも行ない、その insulin 分泌反応を比較検討した。

3) 測定方法

血糖は glucose oxidase 法、PP¹⁹⁾ 及び insulin は二抗体法による RIA にて測定した。PP 及び insulin 分泌総量は、各種刺激後の血中 PP 及び insulin 値から基礎値を引いた値を積分して求め、integrated PP response (IPPR, ng $\cdot$ min/ml) 及び integrated insulin response (IIR, μ U $\cdot$ min/ml) であらわした。同様に血糖反応総量は、integrated glucose response (IGR, g $\cdot$ min/dl) であらわした。

なお、統計学的処理は Student t 検定を用い、5%以下の危険率をもって有意とした。

結 果

1) insulin 基礎分泌に対する PP の影響 (Fig.1)

第Ⅲ脳室及び側脳室内 PP 50 ng 及び5 μ g 投与群はいずれも、脳室内生食投与群と同様に、insulin 基礎値には有意の影響を与えなかった。

2) MSF による insulin 分泌反応と PP の影響 (Fig.2, 3, 10)

対照の第Ⅲ脳室 (Fig.2) 及び側脳室 (Fig.3) 内生食投与群は共に、血中 insulin 分泌は MSF 負荷開始後2.5分で頂値22.5 $\pm$ 3.1及び17.0 $\pm$ 2.1 μ U/ml に達する明らかな分泌反応を示し、また血中 PP 分泌もすみやかな上昇が認められた。

Fig. 1. Effect of pPP infusion into the third cerebral ventricle on plasma insulin, PP and glucose levels.

Fig. 2. Effect of pPP infusion into the third cerebral ventricle on plasma insulin, PP and glucose to MSF.

Fig. 3. Effect of pPP infusion into the lateral cerebral ventricle on plasma insulin, PP and glucose to MSF.

Fig. 4. Effect of pPP infusion into the third cerebral ventricle on plasma insulin, PP and glucose to IV-Glucose.

一方、第Ⅲ脳室内 (Fig.2) 及び側脳室内 (Fig.3) PP 投与群ではいずれも、MSF 負荷後の insulin 分泌は明らかに抑制され、頂値は PP 50ng 投与群で 15.2 ± 3.5 及び $11.6 \pm 2.7 \mu\text{U}/\text{ml}$, PP 5 μg 投与群で 10.8 ± 2.4 及び $8.0 \pm 1.9 \mu\text{U}/\text{ml}$ と減少が認められた。Insulin 分泌総量 (IIR₃₀) を求めると (Fig.10), 生食投与群のそれを100%として、第Ⅲ脳室内及び側脳室内 PP 50ng 投与群ではそれぞれ28% ($P < 0.05$) 及び25% ($P < 0.01$), また PP 5 μg 投与群ではそれぞれ64%及び31% ($P < 0.05$) と、いずれも MSF 負荷後の insulin 分泌は有意に抑制された。

3) IV-Glucose に対する insulin 分泌反応と PP の影響 (Fig.4, 5, 6, 10)

第Ⅲ脳室内 (Fig.4) 及び側脳室内 (Fig.5) 生食投与群の血糖は、ブドウ糖経静脈内負荷後2.5分でそれぞれ頂値 255.5 ± 12.5 及び $211.0 \pm 6.3 \text{mg}/\text{dl}$ となり、以後漸減し60分でほぼ前値に復した。

一方血中 insulin 分泌は、夫々前値 9.0 ± 1.7 及び $9.3 \pm 0.6 \mu\text{U}/\text{ml}$ から2.5分で頂値 45.8 ± 7.4 及び $46.7 \pm 3.4 \mu\text{U}/\text{ml}$ に達する分泌反応を示した。これに対し脳室内 PP 投与群では、ブドウ糖経静脈内負荷後特に早期の insulin 分泌反応が抑制され、第Ⅲ脳室 (Fig.4) 及び側脳室 (Fig.5) のいずれにおいても、PP 5 μg 注入群と比べて50ng 注入群でより強い抑制効果が認められた。すなわち、insulin 分泌は前値 8.0 ± 1.4 及び $10.3 \pm 2.0 \mu\text{U}/\text{ml}$ から2.5分で頂値 30.0 ± 7.3 及び $31.7 \pm 9.0 \mu\text{U}/\text{ml}$ を示したにすぎなかった。さらにこれらの insulin 分泌総量 (IIR₆₀) を求め (Fig.10), 対照の生食投与群を100%として、第Ⅲ脳室内及び側脳室内 PP 50ng 投与群のそれらの割合を求めると、夫々58% ($P < 0.01$) 及び68% ($P < 0.05$), また PP 5 μg 投与群では夫々92%及び103%を示した。

迷切の影響を検討すると (Fig.6, 10), 正常犬 (非迷切犬) において insulin 分泌抑制効果を示した PP 50ng の側脳室内投与は、迷切犬においては insulin 分泌反応に全く影響を与えなかった。

Fig. 5. Effect of pPP infusion into the lateral cerebral ventricle on plasma insulin, PP and glucose to IV-Glucose.

Fig. 6. Effect of pPP infusion into the lateral cerebral ventricle on plasma insulin, PP and glucose to IV-Glucose after truncal vagotomy.

Fig. 7. Effect of pPP infusion into the third cerebral ventricle on plasma insulin, PP and glucose to IV-CCK-8.

Fig. 8. Effect of pPP infusion into the lateral cerebral ventricle on plasma insulin, PP and glucose to IV-CCK-8.

4) IV-CCK-8 に対する insulin 分泌反応と PP の影響 (Fig.7, 8, 9, 10, 11)

第Ⅲ脳室内 (Fig.7) 及び側脳室内 (Fig.8) 生食投与群では、IV-CCK-8 負荷後の血中 insulin 分泌は夫々、前値 9.0 ± 0.4 及び $5.3 \pm 0.6 \mu\text{U/ml}$ から負荷開始後 5 分で頂値 29.5 ± 1.7 及び $23.0 \pm 2.6 \mu\text{U/ml}$ に達し、20 分ではほぼ前値に復する分泌反応を認めた。また血中 PP も同様に、5 分後に頂値をもつ一相性の分泌反応を示した。これに対し、第Ⅲ脳室内 (Fig.7) 及び側脳室内 (Fig.8) PP 投与群ではともに、IV-CCK-8 負荷後の血中 insulin 分泌は抑制され、5 分後の頂値は PP 50 ng 投与群でそれぞれ 20.5 ± 5.3 及び $18.3 \pm 3.9 \mu\text{U/ml}$ 、また PP 5 μg 投与群でそれぞれ 22.0 ± 4.1 及び $21.0 \pm 3.1 \mu\text{U/ml}$ と減少が認められた。これらの insulin 分泌総量 (IIR_{40}) を求めると (Fig.10)、対照の生食投与群を 100% として、第Ⅲ脳室及び側脳室内 PP 50 ng 投与群のそれらは 30% ($P < 0.05$) 及び 63% ($P < 0.05$) を、また PP 5 μg 投与群のそれらは 71% 及び 78% を示し、PP 50 ng 投与群においてより強い insulin 分泌抑制効果が認められた。

一方、迷切犬では (Fig.9, 10)、この抑制効果は全く認められなかった。

この IV-CCK-8 による血中 insulin 分泌に対する、PP の脳室内投与の経時的抑制効果を観察すると (Fig.11)、その効果は第Ⅲ脳室内 PP 投与直後に IV-CCK-8 負荷を行なった場合が最も強く、対照の第Ⅲ脳室内生食投与群と比べ約 30% に抑制されたが、脳室内 PP 投与 30 分後ではこの抑制効果は認められなかった。これに対し、側脳室内 PP 投与群では、PP 投与直後の IV-CCK-8 負荷では対照の生食投与群の約 60%、注入 30 分後では約 30% と強い抑制を受け、60 分後では抑制効果は認められなかった。

Fig. 9. Effect of pPP infusion into the lateral cerebral ventricle on plasma insulin, PP and glucose to IV-CCK-8 after vagotomy.

Fig. 10. Effect of pPP infusion into the third and lateral cerebral ventricles on integrated insulin responses to MSF, IV-CCK-8 and IV-Glucose.

Fig. 11. The time course of the inhibitory effect of PP on integrated insulin response to IV-CCK-8 ($0.07\mu\text{g}/\text{kg}/5\text{min}$); the insulin stimulant was used after various intervals of the cessation of PP infusion ($50\text{ng}/\text{dog}/5\text{min}$) into the third or the lateral cerebral ventricle.

考 按

Tatemoto ら³⁾により、ブタ脳もしくは腸管から発見された neuropeptide Y (NPY), peptide YY (PYY) は、PP と極めて類似した構造をもち、PP family peptide と総称されている。この PP family peptide の中でも、PP を neuropeptide として認める立場のある一方で、なお、NPY のみを neuropeptide と考える立場もあるためか、現在まで PP を中枢性に投与し、その作用を見た報告は少ない。著者の知る限り、僅かにラットの脳槽（一部第Ⅳ脳室）にトリ PP (aPP) 及びウシ PP (bPP) を投与し、aPP のみに呼吸数抑制を認めたとする報告⁹⁾、及びラットの第Ⅲ脳室内に投与したヒト PP (hPP), NPY が摂食を促進するという報告⁴⁾が見られる程度である。しかし今回著者は、イヌの第Ⅲ脳室及び側脳室にイヌ PP と同じ化学構造をもつブタ PP (pPP) を投与し、明らかな insulin 分泌抑制作用を確認した。脳室内 PP 投与は insulin 基礎分泌には有意の影響を与えなかったが、MSF, IV-Glucose 及び IV-CCK-8 による insulin 分泌反応を有意に抑制し、しかも PP $5\mu\text{g}/\text{dog}$ 投与よりも $50\text{ng}/\text{dog}$ という少量投与において、より強い抑制作用が認められた。さらに、この抑制効果は PP 末梢性投与の場合と同様に、迷走神経を切断することにより消失した。この中枢性に投与した peptide の作用機構に関連して、脳室内に投与した peptide が急速に末梢血中出现する可能性も一部で報告²⁰⁾されているが、 $5\mu\text{g}$ もの大量の PP を脳室内に投与した際にも、RIA 上末梢血中に有意の PP 増加を認めなかった。従って、中枢性に投与した PP は末梢血中出现し作用を発現する可能性は少なく、迷走神経を介し遠心性に insulin 分泌に抑制作用を及ぼすものと考えられる。

次に、PP の脳室内作用部位を推測するために行なったIV-CCK-8による insulin 分泌反応に対する PP の経時的抑制効果は、第Ⅲ脳室もしくは側脳室という PP 投与経路により明らかな相違が認められた。すなわち、insulin 分泌総量は PP 第Ⅲ脳室内投与の場合、PP 投与直後で最も強い抑制をうけ(対照の30%)、約30分の経過で抑制効果が消失したのに対し、PP 側脳室内投与の場合、PP 投与直後よりも30分後に強い抑制(対照の30%)をうけ、約60分の経過で抑制効果は消失した。脳室内に投与した PP の動態は必ずしも明らかではないが、脳室内色素注入実験により、側脳室内投与の場合は同側の側脳室及び一部第Ⅲ脳室、第Ⅲ脳室内投与の場合は第Ⅲ脳室及び一部第Ⅳ脳室が染色され、さらに経時的な変化がみられることを観察している。Taborsky ら³⁰⁾は経蝶形骨性にイヌの第Ⅲ脳室内にカニューレを挿入し、著者の用いた量と同量の螢光色素(fluorescein dye)100 μ l を注入することにより、第Ⅲ脳室壁(特に基底部)、中脳水道が濃染され、側脳室は染色されず、第Ⅳ脳室壁(特に近位側)は淡染されることを報告している。従って、このような染色結果から PP の脳室内投与経路による作用発現時間の相違を解釈するならば、PP の作用の場が第Ⅲ脳室壁近傍にあり、かつ何らかの感知機構が存在する可能性を示唆するものである。

従来より多くの薬物の脳室内投与に際し、第Ⅲ脳室壁は最も早期に反応を示すこと⁵⁾が知られている。解剖学的には、第Ⅲ脳室の中でも特に基底部は cilia を欠き、多数の microvilli 様の構造が認められ²⁷⁾、CSF と脳(視床下部)との密接な関連が示唆される部位である。脳内の PP もRIA 上視床に認められないのに対し、視床下部には比較的高濃度に存在することを既に報告した¹²⁾が、更に視床下部と迷走神経核との間には、直接的(monosynaptic)な神経連絡も存在²⁸⁾することが明らかにされている。これらの所見は、PP の作用部位が第Ⅲ脳室壁の中でも視床下部であることを示唆するものと思われる。

一方著者は、IV-CCK-8による insulin 分泌に対し、末梢経静脈性に投与した PP は抑制効果を示さないことを認めている²²⁾が、今回、中枢性に投与した PP は迷走神経の存在下に、明らかな insulin 分泌抑制作用を発現した。著者はすでに、CCK-8による insulin 分泌は、atropine や propranolol 前投与により影響されないことを確認²⁰⁾している。従って、脳室内に投与した PP は、non-cholinergic, non-adrenergic な vagal fiber (例えば peptidergic) を介して、CCK-8による insulin 分泌反応を抑制する可能性が推察される。しかしながら、この CCK-8による insulin 分泌反応は迷切によっても有意の変化をうけない反応系²⁰⁾であり、脳室内に投与した PP が過剰に抑制経路を賦活化している可能性も考えられる。いずれにせよ、中枢、末梢という PP 投与経路によりその作用発現に一部解離が認められたことは、中枢性及び末梢性に投与した peptide が類似の作用を示しても、その mechanism に一部相違点の存在する可能性を示唆するものである。

以上のように、PP の中枢性(脳室内)投与による insulin 分泌抑制機構は、第Ⅲ脳室壁近傍(おそらくは視床下部)をその作用点とし、迷走神経核から遠心線維(insulin 分泌抑制線維)を経て、膵B細胞に作用する経路であろうと考えられる。しかしながら、その詳細に関してはなお不明であり、次のような問題点が存在する。

まず第一は、血流に与える影響である。全身血圧に関しては、5 μ g/dog の PP を脳室内に投与しても血圧(A. axillaris)の変動は観察されず(未発表)、それゆえ、血圧の変動を介する二次的な変化とは考えにくい。一方、膵の血流調節に及ぼす影響は、膵血管系が内臓神経の支配をうけており、迷走神経性の血流変化はむしろ膵血流量を増加させる方向に作用すると考えられてきた³³⁾。しかしながら、迷走神経には多くの peptide が neurotransmitter もしくは neuromodulator として存在し^{6) 17) 39)}、

臍局所での血流調節に関与している可能性も考えられるところから、何らかの peptide が臍局所 (ラ氏島) 血流量を減少させ、その変化を介して insulin 分泌に影響を与える可能性も否定はできない。

第二は、肝での insulin 取り込みに与える影響である。末梢経静脈性に投与した arginine や cholecystokinin-pancreozymin (CCK-PZ) が、肝での insulin 取り込みを抑制する事実が報告¹⁶⁾されている。その作用機構は明らかではないが、門脈血流量を介する変化ではなく直接作用であろうと考えられている¹⁶⁾。しかしイヌにおいては、血中 PP は肝で取り込まれず¹⁰⁾、また鳥類と異なり肝細胞表面に receptor は存在しない³⁾といわれている。従って、PP が肝での insulin 取り込みに影響を与えるとすれば、中枢、末梢という PP 投与経路の如何によらず、迷走神経を介して肝での insulin uptake を増加させるという機序を仮定する必要がある。視床下部外側野 (lateral hypothalamic nucleus) のコリン作動性神経が、迷走神経を介し肝 glycogen synthase 活性を上昇させ、肝からの血糖放出調節に関与している事実は知られている^{28,29)}が、insulin uptake に関しては明らかではない。

第三は、insulin 分泌抑制神経の存在についてである。古く Pavlov の時代より、迷走神経は興奮性、抑制性の両線維を臍に送っている可能性が考えられてきた³⁰⁾。また胃、小腸の運動および分泌機能に関しても、迷走神経中の非アドレナリン作動性神経により、抑制性支配をうけることが判明している⁷⁾。しかしながら、insulin 分泌抑制神経がどのような物質を transmitter とし、生理的にどのような意義を有しているのかなお明らかではなく、今後の研究が望まれる。

第四は、脳室内に投与した PP の量及び作用 spectrum についてである。まず、脳室内に投与した PP 50 ng/dog (11.9 pM) 及び 5 μ g/dog (1.19 nM) という投与量に関しては、脳脊髄液中の内因性 PP 動態を明らかにして検討する必要があるが、著者の予備的検討によれば、50 ng という量は極めて少量であり、投与後の脳脊髄液中 PP レベルは生理的変動内にあるものと考えられる。また PP の作用 spectrum に関しては、PP の insulin 分泌抑制作用が迷切により消失することより、insulin 分泌に及ぼす主たる作用が迷走神経を介する事は疑いないが、著者は極く最近、中枢性及び末梢性に投与した PP が、ACTH-cortisol 分泌を有意に促進する事実を発見した (未発表)。従って、下垂体系に与える影響等、迷走神経を介さずに直接、間接に insulin 分泌に及ぼす影響についても考慮する必要がある。すなわち、脳室内に投与した PP は迷走神経を介する作用 spectrum の他、迷走神経を介さない作用 spectrum を有し、従って、本論文も insulin 分泌という一側面を観察したものであり、今後 PP の投与量に応じた作用 spectrum を検討してゆく必要があるものと思われる。

その他、NPY との関連も残された問題である。NPY は insulin 分泌抑制作用は示さない (未発表) が、脳内 PP とどのような関連をもっているのか、今後検討する必要があるものと思われる。

結 語

イヌの第Ⅲ脳室及び側脳室内に pPP を投与することにより、MSF、IV-Glucose 及び IV-CCK-8 による insulin 分泌反応が有意に抑制され、その抑制効果は PP 5 μ g/dog よりもむしろ 50 ng/dog 投与の方が強力であった。その作用機構は、PP が第Ⅲ脳室壁近傍 (おそらくは視床下部) に作用し、迷走神経核から迷走神経遠心線維 (insulin 分泌抑制神経) を経て、臍 B 細胞に作用する経路であろうと考えられた。

稿を終るにあたり、本研究の御指導、御高聞を賜りました馬場茂明教授に深謝するとともに、直接の御指導を賜りました水野信彦博士および研究室の諸先生に心より謝意を表します。また、

PPやCCK-8等を提供して下さった Dr. R. E. Chance (Lilly Laboratories) と矢内原昇教授 (静岡薬大) に感謝申し上げます。

文 献

- 1) Adrian, T.E., Greenberg, G.R. and Bloom, S.R.: Actions of pancreatic polypeptide in man. Gut Hormones, second edition, (Bloom, S.R., et al. eds.), Edinburgh: Churchill-Livingstone, 1981, p.206-212.
- 2) 馬場茂明, 水野信彦: Pancreatic polypeptide, 糖尿病学1983東京: 診断と治療社, 1983, p.71-112.
- 3) Bonnevie-Nielsen, V., Polonsky, K., Jaspan, J., Rubenstein, A., Schwartz, T. and Tager, H.S.: Surface receptors for pancreatic hormones in dog and rat hepatocytes: qualitative and quantitative differences in hormone-target cell interactions. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 79: 2167-2171, 1982.
- 4) Clark, J.T., Kalra, P.S., Crowley, W.R. and Kalra, S.P.: Neuropeptide Y and human pancreatic polypeptide stimulate feeding behavior in rats. Endocrinology, 115: 427-429, 1984.
- 5) Cooke, P.M. and Sherwood, S.L.: The effect of some drugs in the cerebral ventricles on the electrical activity of the brain. Electroenceph. Clin. Neurophysiol., Suppl. 3: 22, 1953.
- 6) Dockray, G.J., Gregory, R.A., Tracy, H.J. and Zhu, W.Y.: Transport of cholecystokinin-octapeptide-like immunoreactivity toward the gut in afferent vagal fibers in cat and dog. J. Physiol., 314: 501-511, 1981.
- 7) 藤井一元: 胃・小腸機能を支配する抑制神経, 自律神経 (人來正躬, 編), 6 消化器系, 埼玉: 藤田企画出版, 1981, p.200-204.
- 8) Fujimoto, W.Y.: Effect of gut peptides on glucose-stimulated insulin release by monolayer cultures of neonatal rat islet cells. Horm. Metab. Res., 13: 135-138, 1981.
- 9) Fuxe, K., Agnati, L.F., Härfstrand, A., Lundberg, J., Hökfelt, T., Calza, L., Kimmel, J. and Bernardi, P.: Intracisternal administration of avian pancreatic polypeptide lowers respiration rate and enhances the clonidine induced reduction of respiration rate in α -chloralose anesthetized rats: possible interactions with an α_2 -adrenergic receptor. Acta Physiol. Scand., 115: 381-384, 1982.
- 10) Hagopian, W., Lever, E.G., Cohen, D., Emmanouel, D., Polonsky, K.S., Pugh, W., Moossa, A. and Jaspan, J.B.: Predominance of renal and absence of hepatic metabolism of pancreatic polypeptide in the dog. Am. J. Physiol., 245: E171-E177, 1983.
- 11) Ikeda, M. and Matsushita, A.: Reflectance of rat brain structures mapped by an optical fiber technique. J. Neurosci. Meth., 2: 9-17, 1980.
- 12) 乾 明夫, 水野信彦, 小川 正, 藤井繁樹, 石田正矩, 馬場茂明: Pancreatic polypeptide-like immunoreactivity の脳内分布. 日内分泌会誌, 59: 167-174, 1983.
- 13) 乾 明夫, 小川 正, 石田正矩, 水野信彦, 馬場茂明: 摂食行動とPP分泌機構—特に cholinergic fiber, adrenergic fiber の関与について—, 消化管ホルモン(III): 202-210, 1983.
- 14) Inui, A., Mizuno, N., Oya, M., Suenaga, K., Morioka, H., Ogawa, T., Ishida, M. and Baba, S.: Cross-reactivities of neuropeptide Y and peptide YY with pancreatic polypeptide antisera; evidence for the existence of pancreatic polypeptide in the brain. Brain Research 330: 386-389, 1985.
- 15) 石田正矩, 小川 正, 石原一秀, 水野信彦, 馬場茂明: 摂食後の膵ホルモン分泌に及ぼす外因性PPの影響, 特に IRI 反応について, 糖尿病, 24: 210, 1981.
- 16) Ishida, T., Lewis, R.M., Hartley, C.J., Entman, M.L. and Field, J.B.: Comparison of

- hepatic extraction of insulin and glucagon in conscious and anesthetized dogs. *Endocrinology*, 112: 1098–1109, 1983.
- 17) Lundberg, J.M., Hökfelt, T., Nilson, G., Terenius, L., Rehfeld, J., Elde, R. and Said, S.: Peptide neurons in the vagus, splanchnic and sciatic nerve. *Acta Physiol. Scand.*, 104: 499–501, 1978.
- 18) Lundquist, I., Sundler, F., Åhrén, B., Alumets, J. and Håkanson, R.: Somatostatin, pancreatic polypeptide, substance P and neurotensin: cellular distribution and effects on stimulated insulin secretion in the mouse. *Endocrinology*, 104: 832–838, 1979.
- 19) 水野信彦, 石田正矩, 岡田 究, 馬場茂明: Human pancreatic polypeptide (hPP) の radioimmunoassay, ならびに正常ヒト, 糖尿病患者血漿 hPP の基礎値に関する研究, *糖尿病*, 22: 895–905, 1979.
- 20) 水野信彦, 小川 正, 乾 明夫, 石田正矩, 馬場茂明: Cholecystokinin とインスリン および pancreatic polypeptide との相関, *脳-腸管ペプチド* 東京: 中外医学社, 1984, p.166–177.
- 21) Murphy, W.A., Fries, J.L., Meyers, C.A. and Coy, D.H.: Human pancreatic polypeptide inhibits insulin release in the rat. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 101: 189–193, 1981.
- 22) 小川 正: Pancreatic polypeptide の生理作用に関する研究, とくにインスリン分泌調節機構への関与について, *神戸大学医学部紀要*, 44: 1–22, 1983.
- 23) Paintal, A.S.: Vagal sensory receptors and their reflex effects. *Physiol. Rev.*, 53: 159–227, 1973.
- 24) Possaro, E. JR., Debas, H., Oldendorf, W. and Yamada, T.: Rapid appearance of intraventricularly administered neuropeptides in the peripheral circulation. *Brain Research*, 241: 335–340, 1982.
- 25) Saper, C.B., Loewy, A.D., Swanson, L.W. and Cowan, W.M.: Direct hypothalamo-autonomic connections. *Brain Research*, 117: 305–312, 1976.
- 26) Schwartz, T.W.: Pancreatic polypeptide: a hormone under vagal control. *Gastroenterology*, 85: 1411–1425, 1983.
- 27) Scott, D.E., Kozlowski, G.P. and Sheridan, M.N.: Scanning electron microscopy in the ultrastructural analysis of the mammalian cerebral ventricular system. *Int. Rev. Cytol.*, 37: 349–388, 1974.
- 28) Shimazu, T., Fukuda, A. and Ban, T.: Reciprocal influence of the ventromedial and lateral hypothalamic nuclei on blood glucose level and liver glycogen content. *Nature*, 210: 1178–1179, 1966.
- 29) Shimazu, T., Matsushita, H. and Ishikawa, K.: Cholinergic stimulation of the rat hypothalamus. *Science*, 194: 535–536, 1976.
- 30) Taborsky, G.J. JR. and Bergman, R.N.: Effect of insulin, glucose, and 2-deoxy-glucose infusion into the third cerebral ventricle of conscious dogs on plasma insulin, glucose, and free fatty acids. *Diabetes*, 29: 278–283, 1980.
- 31) Tatemoto, K.: New peptides, their structures and functions. *Systemic Role of Regulatory Peptides* (Bloom, S.R., et al. eds.), Stuttgart: F.K. Schathauer Verlag, 1982, p.507–531.
- 32) Thomas, J.E.: The functional innervation of the pancreas. *Rev. Gastroenterol.*, 15: 813–820, 1948.
- 33) Thomas, J.E.: Neural regulation of pancreatic secretion. *Handbook of Physiology* (Code, C.F. ed.), sect. 6, vol. 2, Washington DC, 1967, p.955–968.
- 34) Track, N.S. and McLeod, R.S.: Human pancreatic polypeptide (hPP): detection in body fluids and factors affecting plasma concentrations. *Annals of the Royal College of Physicians and Surgeons*, 12: 45, 1979.
- 35) Wallensten, K.U.: Peptides in metabolic autonomic nerves. *Diabetologia*, 20: 337–342, 1981.

(受付日: 60. 1. 14)