Insulin 分泌の神経性調節に関する研究

迷走神経の Insulin 分泌調節機構について

第2報 Insulin 分泌亢進に及ぼす

迷走神経切断の影響

東京大学医学部 冲中内科教室

井 出 健 彦

STUDIES ON THE ROLE OF THE VAGUS IN INSULIN SECRETION
PART II. EFFECT OF SECTION OF THE VAGUS ON THE
INDUCED AUGMENTATION OF INSULIN SECRETION

BY

Takehiko Ide

Okinaka Clinic, School of Medicine, Tokyo University

梗概 迷走神経の Insulin 分泌調節の生理的意義を検討する目的で、先に当教室で確認したブドウ糖、総合アミノ酸製剤及び生長ホルモン投与後に招来される Insulin 分泌亢進に対し、該神経切断が如何なる影響を及ぼすかについて検討した。即ち下垂体副腎髓質剔出ラット法によりイヌの上脘十二指腸静脈血漿 Insulin 濃度の変動を観察し次の成績を得た。1) ブドウ糖、総合アミノ酸製剤及び生長ホルモン投与後に招来される Insulin 分泌亢進は、横隔膜直上で右迷走神経を切断する事により常に消失した。2) 左迷走神経切断犬は、ブドウ糖投与後、正常犬と同様の Insulin 分泌亢進を示した。以上の成績より、右迷走神経は、これらの Insulin 分泌亢進の招来に際し不可欠であり、Insulin 分泌調節機構に於ける重要な意義——恐らく該分泌に対し促進的な作用——を有するものと推論される。

緒 言

迷走神経の Insulin 分泌調節機構を検索するにあたり、前報において著者は、当教室小坂らの下垂体副腎髓質剔出ラット法¹⁾により直接臍静脈血中 Insulin 濃度の変動を観察し、横隔膜直上で切断した右側（背側）迷走神経末梢端の電気刺激が一過性に著明な Insulin 分泌の亢進を惹起する事を確認した。この成績は、右側迷走神経が生体に起こる或る種の条件下においては、Insulin の分泌亢進をうながす可能性を示唆するものと考え

られる。このような見解から、本報においては、迷走神経の Insulin 分泌調節の生理的意義に関し検討を行なう目的で、先に当教室において臍静脈血中 Insulin 濃度を測定する事により確認したブドウ糖²⁾、総合アミノ酸製剤³⁾及び生長ホルモン⁴⁾投与後に催起される追加的 Insulin 分泌亢進に対し、該神経の切断が如何なる影響を及ぼすかについて検索した成績を報告する。

実験方法

1) 迷走神経の切断

約18時間絶食せしめた体重10kg前後の成犬（雄又は雌）にチオペンタールナトリウム（ラボナール）静脈内麻酔*を施した後開腹し、右側（背側）又は左側（腹側）の迷走神経の横隔膜直上部を腹腔内に牽引露出して切断した。

2) ブドウ糖、総合アミノ酸製剤及び生長ホルモン投与。

(a) 体重1kg当り1gのブドウ糖を2%水溶液となし、股静脈より3分間で注入した。時間的経過の記録に際しては、注入開始5分後を以て0分とした。

(b) 総窒素量12~13%の総合アミノ酸製剤（ポリタミン）体重1kg当り3mlを、10分間かけて股静脈内に注入した。注入開始時を0分として時間的経過を記録した。

(c) 体重1kg当り3mgの生長ホルモン（Lot. No.: O-STH-4）を10mlの生理食塩水に溶解、腰部筋肉内に注射した。注射時を0分として時間的経過を記録した。

3) 脾静脈血中 Insulin 濃度並びに末梢血糖値の測定

上臍十二指腸静脈の脾臓からの出口附近を露出し、少量のヘパリンナトリウム溶液を添加した注射筒により、適時15乃至20ml づつ採血、直ちに血漿を遠沈分離して、血漿 Insulin 濃度を下垂体副腎髓質別出ラット法¹⁾²⁾により測定した。

同時に耳静脈血を採取して、血糖値を Hagedorn-Jensen 法により測定した。

実験成績

(A) ブドウ糖投与後の Insulin 分泌亢進に及ぼす迷走神経切断の影響

1) 対照群

5例の正常犬について観察した上臍十二指腸静脈血漿 Insulin 濃度は、ブドウ糖投与後、全例共漸次上昇し、血糖が投与前値に回復した120分に最高値を示し、以後比較的速かに下降した（表1、

図1）。

2) 右迷走神経切断群

(i) ブドウ糖投与の約60分前に右側迷走神経を切断した3例の上臍十二指腸静脈血漿 Insulin 濃度は、非切断対照群の如き上昇を示すことなく、終始投与前値附近に留まった（表2A、図2）。又、右迷走神経の切断後17日及び32日を経過してからブドウ糖投与を行なった2例においても、脾静脈血中 Insulin 濃度は上昇を示さなかつた（表2B、図3）。

(ii) ブドウ糖投与後、Insulin 分泌亢進の確認された60分及び90分において、おのおの右迷走神経の切断を行なった2例の脾静脈血中 Insulin 濃度は、該切断により直ちにその増加過程を中断して急速に投与前値に下降し、以後認むべき変動を

図1. ブドウ糖静脈内投与による脾静脈血中 Insulin 濃度及び末梢血糖値の変動—正常犬の成績

図2. ブドウ糖静脈内投与による脾静脈血中 Insulin 濃度及び末梢血糖値の変動—右迷走神経切断犬の成績 (1) ブドウ糖投与60分前切断例

* 0.5gを20mlの蒸留水に溶解し、初めにその半量を注射し、残りを適時分割追加した。

表1. ブドウ糖静脈内投与による上臍十二指腸静脈血中 Insulin 濃度の変動

例	Insulin 濃度 (mu/ml)					
	投 与 前	投 与 後 (分)				
		60	90	120	150	180
No. 12	0.38	0.54	—	1.00	0.75	0.50
No. 13	0.44	0.48	0.72	1.05	0.74	—
No. 14	—	—	0.72	—	0.65	—
No. 15	0.28	0.51	0.62	0.96	—	—
No. 16	—	—	0.76	1.15	—	—

表2. ブドウ糖投与後の Insulin 分泌亢進に及ぼす右迷走神経切断の影響 (1)

—— ブドウ糖投与前における右迷走神経の切断

例		臍静脈血中 Insulin 濃度 (mu/ml)								
		投与前	投 与 後 (分)							
			60	80	90	110	120	140	150	180
A	No. 17	0.36	—	—	0.40	—	0.36	—	0.35	—
	No. 18	0.50	—	0.52	—	0.47	—	0.50	—	—
	No. 19	0.53	—	—	0.47	—	0.48	—	—	0.46
B	No. 20	0.29	0.41	—	0.31	—	0.48	—	—	—
	No. 21	0.40	0.51	—	0.48	—	0.34	—	—	—

A 迷走神経切断60分後ブドウ糖投与例

B 迷走神経切断17日後 (No. 20) 及び32日後 (No. 21) ブドウ糖投与例

表3. ブドウ糖投与後の Insulin 分泌亢進に及ぼす右迷走神経切断の影響 (2)

—— ブドウ糖投与後における右迷走神経の切断

例		臍静脈血中 Insulin 濃度 (mu/ml)						
		投 与 前	投 与 後 (分)					
			60	90	105	120	135	150
No. 22	0.34	0.67	0.45 *	—	—	0.34 *	—	—
No. 23	0.33	—	0.70	—	0.38 *	0.34 *	0.35 *	0.34 *

No. 22 ブドウ糖投与60分後迷走神経切断例

No. 23 ブドウ糖投与90分後迷走神経切断例

* 迷走神経切断後の Insulin 濃度

示さなかつた (表3, 図4).

3) 左迷走神経切断群

ブドウ糖投与前約60分に左迷走神経を切断した2例は、非切断犬と同様、120分を最高とする Insulin 分泌の亢進を示した (表4, 図5).

対照群と各迷走神経切断群との糖同化曲線は相似し、各群に特異な傾向を認め得なかつた (図1 ~ 5).

(B) 総合アミノ酸製剤投与後の Insulin 分泌亢進に及ぼす右迷走神経切断の影響

図3. ブドウ糖静脈内投与による脾静脈血中 Insulin 濃度及び末梢血糖値の変動—右迷走神経切断犬の成績(2) ブドウ糖投与17日前 (No. 20) 及び32日前 (No. 21) 切断例

図4. ブドウ糖静脈内投与による脾静脈血中 Insulin 濃度及び末梢血糖値の変動—右迷走神経切断犬の成績(3) ブドウ糖投与90分後切断例

1) 対照群

正常犬の上臍十二指腸静脈の血漿 Insulin 濃度は, 総合アミノ酸製剤投与後4時間を最高値とする上昇を示した(表5, 図6).

2) 右迷走神経切断群

総合アミノ酸製剤投与の60分前に右迷走神経を

図5. ブドウ糖静脈内投与による脾静脈血中 Insulin 濃度及び末梢血糖値の変動—左迷走神経切断犬の成績

図6. 総合アミノ酸製剤静脈内投与による脾静脈血中 Insulin 濃度及び末梢血糖値の変動—正常犬の成績

図7. 総合アミノ酸製剤静脈内投与による脾静脈血中 Insulin 濃度及び末梢血糖値の変動—右迷走神経切断犬の成績

表4. ブドウ糖投与後の Insulin 分泌亢進に及ぼす左迷走神経切断の影響

例	脾静脈血中 Insulin 濃度 (mu/ml)					
	投 与 前	投 与 後 (分)				
		60	90	120	180	240
No. 24	0.35	0.48	0.69	0.97	—	—
No. 25	0.39	0.50	0.63	0.87	0.51	0.41

表5. 総合アミノ酸製剤投与後の Insulin 分泌亢進に及ぼす右迷走神経切断の影響

例		臍静脈血中 Insulin 濃度 (mu/ml)							
		投 与 前	投 与 後 (時間)						
			1	2	3	4	4 1/2	5	6
対照例	No. 26	0.34	0.38	0.45	0.66	0.77	—	—	—
	No. 27	—	—	—	0.75	1.15	—	0.60	0.40
	No. 28	0.40	—	0.53	0.65	1.10	—	0.52	—
	No. 29	0.30	—	—	0.50	0.93	0.70	—	—
	No. 30	—	—	—	—	1.15	0.59	—	0.34
右迷走 神 経 切 断 例	No. 31	0.38	—	0.38	0.39	0.42	—	—	—
	No. 32	0.49	—	0.51	0.44	0.43	—	0.43	—
	No. 33	—	—	—	0.42	0.38	—	0.37	—

表6. 生長ホルモン投与後の Insulin 分泌亢進に及ぼす右迷走神経切断の影響

例		臍静脈血中 Insulin 濃度 (mu/ml)								
		投与前	投 与 後 (時間)							
			1/2	1	2	3	3 1/4	4	4 1/2	6
対照例	No. 34	0.35	—	3.20	2.10	—	1.80	—	0.76	0.31
	No. 35	—	1.74	2.40	1.85	—	—	—	—	—
	No. 36	—	2.35	—	—	—	1.50	—	0.48	—
右迷走神 経切断例	No. 37	0.43	0.43	0.46	0.45	0.42	—	—	—	—
	No. 38	—	—	0.30	0.32	0.29	—	0.30	—	—

切断した3例の臍静脈血漿 Insulin 濃度は、投与後著変を示さず、対照群の如き Insulin 分泌亢進は認められなかつた(表5, 図7).

対照群並びに右迷走神経切断群とも、総合アミノ酸製剤の投与後には、末梢血糖値の特異な変動傾向を認め得なかつた(図6, 7).

図8. 生長ホルモン筋肉注射による臍静脈血中 Insulin 濃度及び末梢血糖値の変動—正常犬の成績

(C) 生長ホルモン投与後の Insulin 分泌亢進に及ぼす右迷走神経切断の影響

1) 対照群

生長ホルモン投与後、臍静脈血漿 Insulin 濃度

図9. 生長ホルモン筋肉注射による臍静脈血中 Insulin 濃度及び末梢血糖値の変動—右迷走神経切断犬の成績

は、速かに著しい上昇を示し、投与後1時間には投与前の約10倍の最高値に達し、数時間で漸次投与前値附近まで下降した(表6, 図8)。

2) 右側迷走神経切断群

生長ホルモン投与前1時間に右迷走神経を切断した2例は、対照群の如き脾静脈血中 **Insulin** 濃度の上昇を示す事なく、終始投与前値附近に留まった(表6, 図9)。

対照群並びに右側迷走神経切断群の末梢血糖値は、生長ホルモン投与後、共に認むべき変動を示さなかつた(図8, 9)。

考 案

従来、生理的な **Insulin** 分泌の調節は、過血糖若しくは脾局所を灌流する血中のブドウ糖の濃度によつて純体液性に行なわれ、神経性の調節機構は、たとえそれが存在するとしても、二次的な意義を有するに過ぎないとされていた。こゝに著者が特に考案を加えようとする **Insulin** 分泌の神経性調節の問題は、これを検索する目的で行なわれて来た従来の実験方式が、主として、脾と神経との連絡を完全に遮断した動物(移植脾動物)或いは特定な神経を切断乃至薬物的に遮断した動物の空腹時血糖値の変動、若しくは糖同化曲線の様相を検討するものであり、斯くして得られた成績から、**Insulin** 分泌の神経性調節乃至は特定の神経による **Insulin** 分泌支配の問題が論じられていた^{6)~14)}。しかし、このような検索方式の基盤となつた見解、なかんずく「**Insulin** 分泌亢進の直接刺激は過血糖であり、糖同化曲線は、糖負荷後の過血糖により惹起された **Insulin** 分泌亢進によつて規定される」と云う見解が、極めて疑義の多いものである事は、既に当教室の葛谷、小坂らがしばしば指摘して来たところである¹⁵⁾。即ち小坂らは、急速に脾を全剝すると、血糖値は直ちに上昇する事なく、剝脾後も数時間に亘り正常値に維持される事を知り、更にこの状態における経口及び静脈内負荷による糖同化曲線の様相を検討し、剝脾前と何らの差異を示さないと事を確認した¹⁶⁾。この成績は、末梢血糖値及び糖同化曲線が、**Insulin** 分

泌を全く欠除した状態にあつても、正常に保持され得る事を明らかにしたものである。故に、右側迷走神経の切断により、正常犬に毎常認められる **Insulin** 分泌亢進の消失した場合においても、その糖化曲線が正常犬と差異を示さなかつた本報の実験成績は、小坂らの成績を追認するものと云えよう。

小坂は更に、下垂体副腎髓質剝出ラット法により直接脾静脈血中 **Insulin** 濃度の変動を観察し、ブドウ糖静脈内投与後2時間を最高値とする **Insulin** 分泌の亢進が惹起される事を認め、又この **Insulin** 分泌亢進は、脾局所の過血糖或は末梢血糖の上昇によつてもたらされるものでない事を明らかにする成績を得て、**Insulin** 分泌の直接刺激は、従来考えられていた如き過血糖そのものではないとの見解を表明した³⁾。又最近当教室の吉沢は、ブドウ糖以外に、総合アミノ酸製剤及び脂肪の投与も、それぞれ特徴ある **Insulin** 分泌の亢進をもたらす事を確認した⁴⁾、**Insulin** 分泌亢進が、血糖値の高さそのものではないに、生体内の物質代謝の動きと密接な関係を有するものである事を明らかにした。又著者らは、**Campbell** ら¹⁹⁾が生長ホルモンを連日投与してイヌに持続性糖尿病を発症せしめる事に成功した際の1回の注射量3mg/kgの生長ホルモンを筋肉内注射した場合、イヌの脾静脈血中 **Insulin** 濃度は、著明な上昇を示し、かつこれが長時間持続する事を確認した⁵⁾。生長ホルモンは、顕著な蛋白同化作用^{17) 18)}及び糖尿病発症作用^{19) 20)}を有する事が知られており、組織における代謝に対し大なる影響を及ぼすものとされている。このように、ブドウ糖、総合アミノ酸製剤、脂肪及び生長ホルモン等が **Insulin** 分泌の亢進を惹起するのは、これらの物質が投与された事により、生体内にもたらされた代謝の進行に伴う **Insulin** 需要の増大が、等しく **Insulin** 分泌の亢進(追加的 **Insulin** 分泌)をうながすものとする。

本報の実験において、著者は、ブドウ糖、総合アミノ酸製剤及び生長ホルモン投与の後に正常犬において毎常認められる **Insulin** 分泌亢進が、

右側迷走神経切断後には、等しく完全に消失する事、しかし左側迷走神経の切断は特異な影響を与えない事を確認した。この事実は、ブドウ糖、総合アミノ酸製剤及び生長ホルモン投与により惹起される Insulin 分泌亢進の発現には、等しく右迷走神経が常に健在である事を必要とする事、即ち右迷走神経は、Insulin 分泌の調節機構において、極めて重要な役割を演じている事を明示するものと考えると同時に、Insulin 分泌亢進の適応刺激として我々の提唱する「代謝の進行に伴う Insulin 需要の増大」が、Insulin の分泌亢進をもたらす為には、右迷走神経が常に健在する事を必要とし、又該神経がこの機構に何らかの形で関与している事を示唆するものと思ふ。

さて、Insulin 分泌に対する迷走神経の調節機構に関しては、次の二種類の様式を想定する事が出来るであろう。

1) Insulin の分泌亢進を促す衝動は、右側迷走神経の興奮によつて下降性に断えずラ氏島β細胞に送られる。

2) Insulin 分泌亢進を促す衝動は、迷走神経以外の何らかの機構によつてβ細胞に伝達されるが、この場合、β細胞が Insulin を多量に放出する為には右迷走神経が健在する事を必要とする。

これらの想定いずれをも積局的に立証し得る成績は未だ得られていない。しかし著者は、第1報において、切断した右側迷走神経の末梢側断端の電気刺激が顕著な一過性の Insulin 分泌亢進を惹起する事実を確認した。この成績は、生体の或る種の条件下に起こる Insulin 分泌亢進が、右側迷走神経の興奮によつて、もたらされる可能性を示唆するものであり、従つて本報の成績、即ち、ブドウ糖、総合アミノ酸製剤或いは生長ホルモン投与による Insulin 分泌の亢進が起こる際に、常時この右迷走神経の健在が必要とされる事実は、この Insulin 分泌亢進が、右側迷走神経の興奮によつてもたらされると云う第一の想定、即ち、右迷走神経を介する遠心性の機構に、より多くの可能性が存在するものと思ふ。

泌に対する神経調節機構の全貌を解明するには、今後更に検討を重ねる必要があるものと思ふ。

結 論

迷走神経の Insulin 分泌調節の生理的意義を検討する目的で、先に当教室において確認したブドウ糖、総合アミノ酸製剤及び生長ホルモン投与後の Insulin 分泌亢進に対する迷走神経切断の影響を、下垂体副腎髄質剔出ラット法により、イヌの臍静脈血中 Insulin 濃度の変動を観察する事によつて検討し、次の成績を得た。

1) ブドウ糖、総合アミノ酸製剤及び生長ホルモン投与後に招来される各 Insulin 分泌亢進は、横隔膜直上における右側（背側）迷走神経の切断により常に消失した。

2) 左側（腹側）迷走神経切断犬は、ブドウ糖投与後、正常犬と同様の Insulin 分泌亢進を示した。

以上の成績から、右側迷走神経は、これらの Insulin 分泌亢進の招来に際し不可欠のものであり、Insulin 分泌調節機構における重要な意義—恐らく該分泌に対し促進的な作用—を有するものと推論される。この問題に関し、若干の考案を加えた。

（本論文の要旨は、第54回日本内科学会総会及び第30回日本内分泌学会総会において報告した。）

文 献

- 1) Kosaka, K., T. Ide & N. Kuzuya: *Endocr. Jap.*, 4: 248, 1957. — 2) 井出健彦, 小坂樹徳, 葛谷信貞: 日内泌, 34: 496, 1958. — 3) 小坂樹徳, 尾形安三, 石丸安世, 井出健彦, 吉沢国雄, 葛谷信貞: 日内泌, 33: 255, 1957. — 4) 吉沢国雄: 日内会誌, 48: 837, 1959. — 5) 井出健彦, 葛谷信貞, 小坂樹徳, 尾形安三, 吉沢国雄, 金東昭雄, 二宮陸雄, 石渡和男: 日内泌, 34: 593, 1958. — 6) Hedon, E.: *Arch. intern. de Phys.* 13: 3, 255, 1913. — 7) Allen, F.M.: *J. Metab. Research*, 1: 53, 1922. — 8) Banting, F.G. & S. Gairns: *Am. J. Phys.* 68: 24, 1924. — 9) Houssay, B.A., J. T. Lewis & V.G. Foglia: *Compt. r. Soc. Biol.* 100: 140, 142, 144, 1929. Houssay, B.A., V.G. Foglia & F.S. Symth: *J. Exp. Med.* 174: 283, 1941. — 10) Gayet, R.C. & M. Guillaumie: *Co-*

mpt. r. Soc. Biol., 97 : 1615, 1927. *ibid.* 112 : 1194, 1933. — 11) Ernould, H.: *Compt. r. Soc. Biol.* 103 : 946, 1930. Hoet, J. & H. Ernould: *J. Phys.* 70 : 1, 1930. — 12) Etcheverry, A.O.: *Compt. r. Soc. Biol.* 103 : 946, 1930. *ibid.* 126, 1937. — 13) Colwell, A.R.: *Am. J. Phys.*, 91 : 679, 1930. — 14) Clark, G.A.: *J. Phys.*, 59 : 466, 1925. *ibid.* 61 : 576, 1926. *ibid.* 73 : 297, 1931. — 15) 葛谷信貞, 小坂樹徳, 八川宗一: *最新医学*, 8 : 61, 1953. — 16) 小坂樹徳, 尾形安三, 水野美淳, 葛谷信貞: *ホルモンと臨床*, 1 :

314, 1953. — 17) Gorden, G.S., L.L. Bennett & C.H. Evans: *Endocrinology*, 42 : 153, 1948. Bennett, L.L., A.P. Applegrath & C.H. Li: *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.*, 62 : 42, 1946. — 18) Kochakian, C.D. & C.E. Stettner: *Am. J. Phys.* 155 : 255, 1948. — 19) Campbell, J., I.W.F. Davidson, W.D. Snair & H.P. Lei: *Endocrinology*, 46 : 273, 1950. Campbell, J., H.R. Hausler, J.S. Munroe & J.W.F. Davidson: *ibid.* 53 : 135, 1953. — 20) Li, C.H., B. Kalman & H.M. Evans: *Arch. Bioch.*, 22 : 357, 1949.