

〈特集〉 視床下部ホルモン(I)

ソマトスタチン

—生理学および病態生理学的意義—

金沢大学医学部第2内科

中 林 肇

序

Brazeau et al.<sup>1)</sup>がヒツジ視床下部よりアミノ酸14個よりなる somatostatin (SS) の構造解明と合成に成功して以来、このホルモンについての知見は急速に増加しつつある。それにはSSの抗血清の作製とそれを利用してのラジオイムノアッセイや免疫組織化学的検討による知見が大きく寄与した。今日、SSは成長ホルモン(GH)分泌に関与する代表的視床下部ホルモンとしてのみならず、その広範な生体内分布と、中枢神経系、腸消化管系、その他の多臓器に及ぼす作用とにより、生体における生理学的統御の役割をはたす物質として興味もたれている。そこで、本稿においては主にSSの生理学的、病態生理学的観点に沿って述べてみたい。

I. 分布及び局在

SSは視床下部に高濃度に存在し、その paraventricular 領域にあるSS含有神経細胞は axon を正中隆起へと伸ばし、その終末は下垂体門脈毛細管に接して終る。このようにSSは門脈系を介して下垂体よりのGH分泌を抑制する。又、視床下部からのSS含有神経線維は Organum vasculosum lamina terminalis (他の多数の生物活性ペプチドがこの部に存在する)にも到達するが、この経路の機能は明らかでない。その他SS含有神経線維終末は視束上核、弓状核及び腹内側核にも見出される。とりわけ腹内側核にSS含有線維が見出されることは、この部位がGH放出因子(GRF)が存在する部位として想定されていることより、SSとGRFの相互関連に興味もたれる<sup>2)</sup>。

SSは大脳辺縁系(Amygdala, Hippocampus, Nucleus accumbens, Olfactory tubercle)にも広く分布するので、SSが植物神経系機能に関与すると考えられている<sup>2)</sup>。

さらにSS含有神経線維は尾状核、大脳皮質、脊髄後角にも見出され、又SSは網膜にも存在する。消化管の神経系にもSS含有神経線維は存在し、筋層内のAuerbach神経叢、粘膜下のMeissner神経叢や、さらに腸粘膜絨毛固有層や分泌腺の基底部にも見出される。又、交感神経節にもSS含有細胞が見出されるので、これらの分布様式よりSSは peptidergic autonomic

**Somatostatin**  
—Physiological and Pathophysiological Aspects—

HAJIME NAKABAYASHI

13-1 Takara-machi, Kanazawa, Ishikawa 920  
The Second Department of Internal Medicine  
School of Medicine, Kanazawa University

13-1 Takara-machi, Kanazawa Ishikawa 920

金沢大学医学部第2内科

(〒920 金沢市宝町13-1)

nervous system に関与すると考えられている。

SSが膵および消化管のD細胞に存在することは視床下部SSの存在に引続いて見出された<sup>3)</sup>。D細胞は膵島のみならず、消化管中胃前庭部及び底部にもっとも多く存在し、まばらながら小腸(回腸末端にはやや多く)、大腸に分布する。その他、甲状腺 parafollicular 細胞、胎盤にもSSの存在が報告されている。

## II. ソマトスタチンの放出及び作用様式

SSが神経末端に存在することは、SSが neurotransmitter 又は neuromodulator として作用することを推測させる。消化管や膵の内分泌細胞から細胞間液中に放出されたSSは、(1) paracrine mode of action (近接細胞に直接作用する)を介して内分泌または外分泌細胞に影響を与える、(2) luminal secretion (胃液及び膵液への分泌)、(3) endocrine substance 又は hormone (循環ホルモン)、として作用する。現時点では(2)(3)については既に多くの支持する成績がある。しかし(1)の様式については、消化管・膵においてD細胞が標的細胞に近接するという形態学的事実から、SSが paracrine substance として作用すると想定されている。ところがこの説明は一種の可能性についての hypothesis であり、少なくとも現時点ではそれを明らかに支持する実験的事実に乏しいように思われる(後述)。

SSには前駆体が存在し、約 18,000 dalton の preprosomatostatin の遺伝子構造も解明されている<sup>4)</sup>。この前駆体よりアミノ酸14個のSS、さらにSSのN端に14個のアミノ酸をもつSS-28、又アミノ酸25個よりなるSS-25が processing の結果放出されることが知られている。これら分子量の異なるペプチドの生物活性はSSのそれと少し異なるといわれ、SS-28についてはその血中代謝のおそいこととそれに伴い生物活性のより強いことが指摘されている。

## 〔A〕神経系ソマトスタチン

### (1)視床下部よりのソマトスタチン放出

視床下部又は正中隆起部を用いる in vitro システムにおいて、SS放出に影響を与える種々の因子の存在が知られている。高濃度 $K^+$ による脱分極、電気刺激、 $Ca^{++}$ イオンが、一般的な neurotransmitter の場合と同様に、SS放出に促進的に作用する<sup>5)</sup>。その他、低濃度 dopamine、高濃度 norepinephrine は共に促進的に作用し、これらは  $\alpha$ -receptor を介する。GABA は視床下部培養細胞からのSS放出を抑制し、opioid peptides も同様に視床下部ニューロンからのSS放出に抑制的に作用する。

ウレタン麻酔下にラットの下垂体茎より下垂体門脈血を採取する in vivo 実験よりは、dopamine, norepinephrine, acetylcholine の脳室内投与はSS放出を促進し<sup>6)</sup>、serotonin 投与は影響を与えないとされる。従って in vitro と in vivo の成績はSS放出が catecholaminergic コントロール下にあることを支持し、さらに in vivo の成績よりはSS放出が cholinergic システムにも影響をうけることが想定される。

GH自体がSS放出に関与するかどうかは興味あるが、下垂体摘出後に正中隆起や視床下部のSS含有量が減少する<sup>7)</sup>ことより、short loop feedback 機構の存在が想定されている。さらにSSの脳室内注入がGHの奇異性分泌を惹起する成績<sup>8)</sup>から、SSがSS自体の放出を抑制する可能性も示唆されている。従って、脳内SSの ultrashort loop feedback システムともいふべき機構が存在する可能性がある。

### (2)ソマトスタチンの下垂体への作用

SSはGH分泌細胞からのGH放出を強力に抑制する。In vivo 系では、SSはヒトにおいてインスリン低血糖、運動、L-dopa、アルギニンに対するGH反応を抑制し、ラットにおいても、ペントバルビタール麻酔、視床下部電気刺激、episodic GH surge 時のGH分泌を抑制す

る。さらにSSはヒトにおいてTRHに対するTSH反応を抑制したり、*in vitro*でもACTH分泌を抑制し、LH、FSH分泌にも影響を与えることが知られている。これらの成績はSSの薬理学的量を用いた場合は殆んど全ての下垂体ホルモン放出にSSが影響を与えることを示唆し、後述のSSの作用機序と関連して興味深い。

一方、半減期の短い血中SS(内因性)が下垂体ホルモン分泌にはたして如何なる影響を与えるかは生理学的に重要な点である。この点、抗SS抗体投与実験から、受動免疫による低SS血症はラットのストレス、絶食時のGH変動に影響を与え、さらにTSHの基礎値、寒冷及びTRHに対するTSH反応を増加することが知られている。従ってSSがGH、TSH分泌の生理学的抑制統御因子である可能性が示唆される。

前述の如く、SSが如何にしていくつもの下垂体ホルモン放出に影響を与えるかは、SSが示す下垂体のみならずその広範囲の作用からみて、生物学的にきわめて重要と考えられる。しかしその機序は未だ十分には明らかでない。SSが細胞膜のリセプターに結合することがその作用上の第1段階であると考えられるが、このリセプターの性格に関する知見は意外に乏しい。*In vitro*でcyclic AMP derivatives, prostaglandins, theophyllineなどが示すGH放出効果をSSが全て抑制すること、さらにホルモン放出に必要な $Ca^{++}$ とりこみや細胞内 $Ca^{++}$ の動員にもSSが抑制的に働くこと、また、一方で下垂体前葉におけるcyclic AMP集積をSSが抑制すること、などの事実が知られている。従ってSSはcyclic AMP生成系と $Ca^{++}$ 動員系の両者に作用している可能性がある。

### (3)ソマトスタチンの神経系への作用

中枢神経系には前述の如くSSが広く分布することより、SSは中枢神経機能に影響すると

想定される。事実、SSはラットにおいてストリキニンによるけいれんに拮抗したり、バルビタール麻酔の持続を延長する。さらにSSの脳室内投与はbarrel rotationを誘発する。また、脳室内にSSを注入すると摂食及び飲水行動が抑制されることが知られている。このような効果は、SSが視床下部の腹内側部及び外側部近傍部に多く存在することと関連して、SSが生体の植物神経系機能に抑制的影響を及ぼしている可能性が想定される。

電気生理学的にSSが中枢神経ニューロンのfiringを抑制することが知られている。一方ラットのある部位の大脳皮質ニューロンはSSによりfiring促進を示すが、この現象はSSが抑制ニューロンの機能を抑制した結果おこると解釈されている。化学的にSSは、前述の下垂体系と同様に、マウスの培養脳細胞において、cyclic AMP集積を抑制する。脊髄後根神経節にSSが存在することより、SSの知覚神経系における抑制的役割が想定されている。また、Guilleminは腸管のAuerbach神経叢におけるacetylcholine放出をSSが抑制することを示した<sup>9)</sup>。従ってSSが腸管神経系機能に抑制的役割をはたすと考えられる。同時に中枢神経cholinergicシステムにおける機能にもSSが同様に影響している可能性もある。更に視床下部ニューロンからのnorepinephrine放出をもSSが抑制することが知られている<sup>10)</sup>。この様にSSが示す神経領域における広範囲の作用には未知の点が多い。

## 〔B〕 膵、消化管系ソマトスタチン

### (1)ソマトスタチンの管腔内放出

胃液中にsomatostatin-like immunoreactive (SLI)物質が存在することが知られており、Uvnas-Wallenstenらはネコにおいて迷走神経を電気刺激したり、acetylcholineを静脈内投与すると胃内pHに応じてSLI放出態度が胃内で変化することを見出した。即ち胃液pH 1.2ではこれらの刺激はSLI放出を刺激し、

同時に gastrin の胃内放出が減少し、pH 6.5 では逆に gastrin 放出が促進し同時に S L I 放出はみられない成績を示した。そしてこの現象の機序として dopaminergic システムが関与するが muscarinergic システムは影響を与えないとした。又、膵液中にも S L I が存在する。

一方 S S を胃及び十二指腸内腔に投与すると胃酸分泌の低下、食後の enteroglucagon、中性脂肪 (T G) レベル、膵外分泌の低下がヒト、イヌがみられている。従って S S の管腔内放出は何らかの生理学的意義を有しているように見えるが、管腔中の S L I の定量方法等の手技的難点があり、未だ十分に明らかにされていない。

#### (2)ソマトスタチンの血中放出

前述の如く、胃・腸・膵に S S 含有 D 細胞が多数存在し、イヌ<sup>11)</sup>、ラット、ヒトにおいて血中 S L I 濃度が門脈、動脈、下大静脈の順に高いことは、これら内臓が血中 S S の主な放出源であることを示している。

空腹時血中 S L I レベルは、少くともイヌにおいては、cholinergic、adrenergic システム及び prostaglandins によって影響をうけている。従って、空腹時の胃前庭部・底部及び膵の D 細胞からの S L I 放出は、食後の血中 S L I レベルと同様 (後述) に、自律神経系の支配下にあると考えられる。興味あることは、血中消化管ホルモンの 1 部と S L I レベルの間にも関連がみとめられ、interdigestive phase の胃のリズミカル収縮と同時に変動する血中 motilin レベルは S L I レベルと強い相互関係にあることが示唆されている。

食後の血中 S L I レベルは、(a)消化管中に入ってくる食物その他、(b)血中における栄養素濃度の変化、に応じて変動することが知られている。(a)食物の経口摂取後、末梢静脈血中 S L I 濃度の増加することが、イヌ<sup>12)</sup>、ヒトで報告されている。そして脂肪、蛋白、含水炭素の 3 大栄養素は全てこの現象に関与し、さらにこれ

らの栄養素は胃相、腸相における胃・膵からの S L I 放出を共に刺激し、同時に末梢血中 S L I 濃度増加を惹起する。又、酸も強力な胃・膵からの S L I 放出刺激であり、胃・十二指腸内へ HCl を注入すると、イヌにおいては胃前庭部・膵からの S L I の血中放出は著明に増加し、しかもその際胃底部からの S L I 放出は胃内 HCl の存在により抑制され、腸内 HCl には反応する。このような胃及び十二指腸球部及び上部の内容物の pH と胃酸分泌の関係と S S の関与にさらに興味深い。十二指腸球部に HCl を注入すると胃からの S L I 放出が促進される。そこで S S が胃酸分泌を強力に抑制することを考え合せると、この成績はいわゆる“bulbogastrone 機構”と称されるフィードバック・システムに S S が関与している可能性を示唆する。(b)血中栄養素が膵及び胃からの S L I 放出を促進することは in vitro, in vivo 共にみとめられる。即ち in vitro ではグルコース、アルギニンはイヌ、ラット灌流膵からの S L I 放出を促進する<sup>13)</sup>。さらに  $\beta$ -hydroxybutyrate も in vitro で膵からの S L I 放出を促進する。一方 in vivo ではグルコース、アミノ酸は膵からの S L I 放出は促進するが、胃からの S L I 放出は刺激せず、FFA は膵・胃両者からの S L I 放出を促す。ところが一方で静脈内グルコース投与により血中グルコース濃度を生理的範囲内 (10-30mg/dl) で変化させると、末梢血中 S L I 濃度が低下する成績が報告されている。この成績は多分同時に増加するインスリンが S L I 放出を抑制した (後述) 結果とも考えられる。従って空腹時に突然に血中グルコースを高濃度へと上昇させた実験成績より、むしろ食物摂取時のより生理的現象下での S L I 変動に興味もたれる。

#### (3)ソマトスタチンの血中放出への影響因子

##### (a)迷走神経システム

迷走神経を電気刺激するとラットの灌流胃からの S L I 放出は減少する、増加する、との成

績があり一致をみない。ブタ灌流臍からの S L I 放出は迷走神経刺激により減少する。一方, *in vivo* での迷走神経刺激時の門脈血中 S L I 濃度は, ネコでは減少, イヌでは増加すると報告されている。従って, これらの成績は *in vitro*, *in vivo* や種差などの実験条件のちがいを大きく反映している。

迷走神経幹切断は, イヌで胃相, 腸相の胃前庭部からの S L I 放出を増強するが胃底部からのそれは増強しない。

#### (b) cholinergic システム

麻酔犬にアトロピンを投与すると, 胃相及び腸相における胃前庭部・臍からの S L I 放出反応は減少し, その結果末梢血 S L I は増加しない。ヒトにおいてもアトロピン投与は食後の血中 S L I 増加を減少させる。しかしながら胃からの S L I 放出には胃内容物 pH に応じて stimulatory あるいは inhibitory muscarinic cholinergic system が働くと考えられている。

一方アセチルコリンは *in vivo* において臍 S L I 放出を刺激するが, *in vitro* では一定の見解をみない。

#### (c) adrenergic システム

イヌ灌流臍を用いる *in vitro* 系で  $\alpha$  受容体刺激は S L I 放出に抑制的に,  $\beta$  受容体刺激は促進的に働く。内臓神経刺激は臍 S L I 放出を抑制し, 同時に胃 S L I 放出を促進するか, 又は影響を与えないという。In vivo では 6-OH dopamine を用いる chemical sympathectomy はイヌにおいて食後の胃・臍 S L I 放出を減少させる。いずれにせよ胃臍 D 細胞は adrenergic コントロールを受けていると思われる。

#### (d) histamine

Histamine  $H_2$ -receptor blocker である cimetidine を投与すると, イヌの食後の胃・臍及び末梢の静脈血中 S L I レベルは減少することより,  $H_2$ -receptor は胃・臍 D 細胞に刺激的效果を与えるものと考えられる。

#### (e) prostaglandins

$PGE_2$  を注入すると *in vitro* でも, *in vivo* でも, 胃及び臍 S L I 放出を刺激し gastrin 分泌を抑制する。そして indomethacin 投与により, 食後の胃及び臍 S L I 放出は減少する。S S と PGs は共に胃臍に広く分布し, しかも両臓器の種々の機能にいずれも抑制的に作用することが知られている。よって前述の成績は両者の相互関係の密である可能性を示唆する。例えば, 胃内容物 pH が低下すると胃前庭部 S L I 放出の増加と併行して gastrin レベルの低下がみられ, indomethacin 投与下ではこのような酸による gastrin 分泌低下はみられなくなる。このような現象は, S S の胃粘液分泌作用<sup>14)</sup>と PGs の作用との関係を考慮に入れると, S S も PGs も消化性潰瘍形成防止に何らかの役割をなしている可能性がある。

#### (f) gut hormones, neuropeptides

消化管と臍には種々のペプチド含有神経線維がみとめられるので, これらペプチドが D 細胞に与える効果に興味がある。臍 S L I は *in vitro* で VIP, substance P, CCK-octapeptide, gastrin, GIP, secretin によって放出促進を受ける。胃 S L I 放出は, *in vitro* では penta-gastrin, secretin, bombesin で刺激され, substance P で抑制され, *in vivo* では CCK-octapeptide, secretin により放出を促進される。血中消化管ホルモンの観点から, 個々では S L I 放出を促さない低濃度のこれらホルモンの混合投与は無麻酔犬で臍・胃 S L I 放出を促進する<sup>15)</sup>。この現象は生理学的に興味深い。

#### (g) opioids

イヌ灌流臍を用いる系では  $\beta$ -endorphin は S L I 放出を抑制し同時にインスリン, プルカゴン放出を促進する<sup>16)</sup>。そしてこの効果は naloxone で解除される。ラット灌流胃でも Met-enkephalin が S L I 放出を抑制する。このように opioids は異なる opiate receptor ( $\mu, \delta$ ) を介して S L I 放出に影響を与える可能

性がある。

#### (4) 血中ソマトスタチンの生理学的意義

薬理学的量のSSを静注すると膵・消化管内・外分泌機能の殆んど全てが強く抑制される。しかし血中に存在するSSが生理学的濃度内で変動すると、はたしていかなる影響が生体におこるか興味ある。これには以下に述べるような2系列の実験成績がある。

その第1は、食物摂取時等にみられる血中SLI濃度増加に匹敵するように微量のSSを全身投与し、その効果を観察したものである。その結果、xylose及びTGの腸管からの血中移行と腸管リンパ流量の低下<sup>17)</sup>、膵液量とそのHCO<sub>3</sub><sup>-</sup>、酵素含有量の低下、胃酸分泌低下、胃interdigestive収縮間隔の延長、胃・胆のう排出能の低下、insulin, glucagon, gastrin, PP, motilin, GIPの基礎値と食後のPP, motilin, GIP, insulin, glucagon変動の低下、等が報告されている。

第2の系列は、抗SS抗体投与により内因性SSを中和し低SS血症を作製した成績である。その結果、GH, GLIの基礎値上昇と食後のgastrin, insulin, PPの増強反応をみると、GIP, glucagon, motilin反応には変化をみない。さらに食後の血中TG増加の増強をみる<sup>18)</sup>。

以上の成績は内因性SSが、生体の消化・吸収機能、さらにその結果としてのnutrient entryに生理学的に重要な役割をはたしていることを推察させる。一方において興味深いことは、前述の如くGH, GLIと内因性SSの相互関係の密なることで、消化管系のtrophic現象にSSが大きく関与することも想定される。いずれにせよ、以上の如くSSが循環ホルモンとして生理作用を発揮することは支持されると思われる。

### III. ソマトスタチンの病態生理学的意義

#### (1) インスリンとの相互関係及び糖尿病

内因性SSがinsulin分泌をコントロールしていることはin vitro, in vivoの成績から支持されている。また、最近イヌ灌流膵を用い、SSがparacrine作用を介してinsulin放出を抑制する可能性を疑問視する成績があり、むしろ島内での動脈側・静脈側に接する島細胞のコンパートメント機構が提唱されている<sup>19)</sup>。

一方、insulinがSS放出に影響を与えるか否かは、in vitroでは未だ一定の見解が得られていない。しかし、in vivoではalloxan糖尿病犬でinsulin投与が既に過剰となったSLI放出を減少することが知られ、さらに正常犬でも食後の膵・胃SLI放出を抑制することが明らかになった。正常人でのinsulin低血糖がSLI放出を促すとの報告があるが、むしろこの際は低血糖によって迷走神経機構が作働したと解される。

前述の如く、SSが経口摂取されたグルコース、糖質の血中移行に影響を与え、insulinがその末梢組織での利用に関与するので、insulinとSSの相互関係は生理学的に極めて重要であり、その点の解明は糖尿病や肥満症の病態生理学的観点からも興味深い今後の課題である。

#### (2) 消化性潰瘍

SSが強力な胃酸分泌及びgastrin分泌の抑制効果を示し、さらに胃粘液分泌促進<sup>14)</sup>を示すことから、SSのストレス潰瘍治療への有用性が検討されている。同時に内因性SSと消化性潰瘍の成因も、胃におけるD細胞の存在の判明以来、当初から興味もたれ、胃D細胞の胃潰瘍での増加と十二指腸潰瘍での減少が報告された<sup>20)</sup>。しかしながらその後のより詳細な検討を行った臨床成績によると、胃前庭部生検材料の周辺灌流時のSLI放出とpHの関係、さらに加齢によるSLI放出の減少と高gastrin血症などとの関係より、SSが消化性潰瘍にお

る病因論的役割をなすとの考えを疑問視するむきもある。

(3)ソマトスタチン産生腫瘍

Somatostatinoma 症候群では、糖尿病、胆石、脂肪性下痢、膵外分泌不全、消化吸収不良症候群、インスリン治療中断によるケトアシドーシスの欠除などの自・他覚所見が報告されている。これら慢性高SS血症の病態、殊に各種ホルモン分泌動態については、今回は割愛する。

IV. ソマトスタチンの臨床応用

今日まで、消化性潰瘍による消化管出血、肝硬変時の食道静脈瘤からの出血、先端巨大症などの下垂体ホルモン過剰症、悪性ホルモン産生腫瘍、糖尿病などにSSの臨床応用がなされてきた。しかしSSが広範囲作用と短時間の半減期を示すことから、今後より選択的、持続的、生物活性を示すSSアナログの開発が望まれる。

結 語

SSは広く神経系、消化管、膵などに分布し、その生理学的役割については成長ホルモン調節機構を含め未だ十分に明らかにされていない。少なくとも血中SSは nutrient homeostasis に関与している可能性がある。SSの組織含有量と血中SSレベルの変動より、インスリン欠乏又は過剰を伴う糖尿病や肥満、消化性潰瘍におけるSSの病因論的役割が一部想定されている。臨床的には今後の選択的、持続的、生物活性をもつアナログの開発が期待される。

文 献

1) P. Brazeau, W. Vale, R. Burgus, N. Ling, M. Butcher, J. Rivier, and R. Guillemin : *Science*, **179**, 77 (1973)

2) R. Elde, and T. Hökfelt : *Ann. Rev. Physiol.*, **41**, 587 (1979)

3) A. Arimura, H. Sato, A. Dupon, N. Nishi, and A. V. Schally : *Science*, **189**, 1007 (1975)

4) R. H. Goodman, J. W. Jacobs, W. W. Chin, P. K. Lund, P. C. Dee, and J. F. Habener : *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **77**, 5869 (1980)

5) Y. C. Patel, H. H. Zingg, and J. J. Dreifuss : *Metabolism*, **27**, 1243 (1978)

6) K. Chihara, A. Arimura, and A. V. Schally : *Endocrinology*, **104**, 1656 (1979)

7) L. C. Terry, and W. R. Crowley : *Endocrinology*, **107**, 1771 (1980)

8) M. D. Lumpkin, A. Negro-Vilar, and S. M. McCann : *Science*, **211**, 1072 (1981)

9) R. Guillemin : *Endocrinology*, **99**, 1653 (1976)

10) M. Gothert : *Nature*, **288**, 86 (1980)

11) V. Schusdziarra, E. Zyzner, D. Rouiller, V. Harris, and R. H. Unger : *Endocrinology*, **107**, 1572 (1980)

12) V. Schusdziarra, V. Harris, J. M. Conlon, A. Arimura, and R. H. Unger : *J. Clin. Invest.*, **62**, 509 (1978)

13) E. Ipp, R. E. Dobbs, A. Arimura, W. Vale, V. Harris, and R. E. Unger : *J. Clin. Invest.* **60**, 760 (1977)

14) C. Johansson, and A. Aly : *Europ. J. Clin. Invest.*, **12**, 37 (1982)

15) D. Rouiller, V. Schusdziarra, V. Harris, and R. H. Unger : *Endocrinology*, **107**, 524 (1980)

16) E. Ipp, R. E. Dobbs, and R. H. Unger : *Nature*, **276**, 190 (1978)

17) H. Nakabayashi, H. Sagara, N. Usukura, K. Yoshimitsu, T. Imamura, T. Seta, E. Yanase, M. Kawato, Y. Hiraiwa, S. Sakato, and R. Takeda : *Diabetes*, **30**, 440 (1981)

18) V. Schusdziarra, E. Zyznar, D. Rouiller, G. Boden, J. C. Brown, A. Arimura, and R. H. Unger : *Science*, **207**, 530 (1980)

19) K. Kawai, L. Orci, A. Perrelet, E. Ipp, and R. H. Unger : *Science*, **218**, 477 (1982)

20) J. M. Polak, S. R. Bloom, A. E. Bishop, and M. V. McCrossan : *Metabolism*, **27** (Suppl. 1), 1239 (1978)