

胃内グルコース注入時の短胃静脈内グルコース濃度と臍静脈インスリン濃度の変動:迷走神経を介する特異な胃・臍島枢軸の提唱

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/9499

胃内グルコース注入時の短胃静脈内グルコース濃度と 膵静脈インスリン濃度の変動：迷走神経を介する特異な 胃・膵島枢軸の提唱

金沢大学医学部医学科内科学第二講座（主任：馬淵宏教授）

東

滋

生体では食物摂取に伴い消化管の様々な部位で種々のシグナルが発生し、食物内容の質と量に適したインスリン分泌が惹起される。すなわち、視覚、嗅覚、味覚および咽喉頭での知覚など神経性シグナルによる脳相インスリン分泌と、消化管での消化・吸収に伴う神経性・体液性シグナルおよび吸収された栄養素との協調により増強される腸相インスリン分泌である。しかしながら、胃内腔に直接栄養素を注入した時のインスリン分泌については、今日なお明らかにされていない。本研究の目的は、ペントバルビタール麻酔犬において経口胃管からグルコース液を胃内腔に注入し、幽門側カニューレから排出させた際に、インスリン分泌が惹起されるか否かを検討することにある。

まず、蒸留水 (0%), 5%, 10%, 20% グルコース液 (各 200 ml) の胃内注入 (30 分) と排出を順に繰り返すと ($n = 2$)、各液のグルコース濃度の上昇に伴い短胃静脈 (short gastric vein, SGV) 血中グルコース濃度は増加した。すなわち、胃底部の経胃グルコース濃度較差 [transgastric glucose gradient, TGG(sgv)], SGV 血グルコース濃度から大腿動脈 (femoral artery, FA) 血グルコース濃度の差し引いた値の平均値は、基礎状態での -0.34 mmol/l から、蒸留水注入 (0%) により -0.38 となり、5%, 10%, 20% の糖液注入によりそれぞれ $-0.13, 0.08, 2.50 \text{ mmol/l}$ に上昇した。しかもこれら上昇と共に、膵静脈 (pancreatic vein, PV) 血中インスリン濃度はそれぞれ基礎値の 101, 156, 189, 293% に上昇した。

次に、10% グルコース液 300 ml を胃内に注入し、ついで注入開始 12 分後より 60 分後まで幽門側のカニューレから自然に排出させた ($n = 5$)。すると、SGV 血の平均グルコース濃度は 5 分後より増加し始め、30 分以降には有意な上昇となり、45 分後には平均頂値に達し、以後 60 分までそのレベルを維持した。一方、右胃大網静脈 (gastroepiploic vein, GEV) 血と FA 血では各グルコース濃度は有意な変化を示さなかった。その結果、TGG(sgv) は基礎値平均 $-0.21 \pm 0.06 \text{ mmol/l}$ から 45 分での有意の頂値 0.74 ± 0.21 へと増加した。これと並行して PV 血インスリン濃度は基礎値平均 $1457 \pm 294 \text{ pmol/l}$ から 30 分以降増加し、45 分での有意の平均頂値 2791 ± 446 に達した。しかし、FA 血インスリン濃度の有意の変化を示さなかった。一方、対照 1.8% 食塩水の胃内注入時、FA, GEV, SGV におけるグルコース濃度は僅かながら有意の低下を示したが、PV, FA 血インスリンレベルには有意の変動をみなかった。しかも興味深いことに、この際に PV 血中に放出されたインスリン量 (インスリン濃度曲線の area under the curve) は TGG(sgv) の増加の程度 (最高値) との間に有意の相関を示した ($r = 0.693, P < 0.05; r_s = 0.768, P < 0.05$)。

更に、選択的胃迷走神経切断犬に同様の 10% グルコース液胃内注入を行ったところ ($n = 5$)、SGV 血グルコース濃度および TGG(sgv) は正常犬におけるそれにはほぼ匹敵する増加を示したが、PV 血のインスリンレベルはほとんど変動しなかった。

以上の事実は、犬において胃内腔に限局するグルコース注入を行った際には、SGV 域での胃内腔から静脈系へのグルコース移行を惹起するが、GEV 域ではないこと、そして上記のグルコース移行に伴い、その程度と有意に相関するインスリン分泌が惹起されること、しかもこのインスリン分泌は選択的胃迷走神経切断により消失すること、を示している。従って、本研究結果は今まで知られていない迷走神経を介する、胃・膵島枢軸 (gastro-insular axis) の存在を示唆している。

Key words insulin secretion, gastro-insular axis, vagal nerve, intragastric glucose, short gastric vein

生体にとって、食物摂取時にその栄養素の質と量に応じて、適切な量のインスリンが適切なタイミングで血中に放出される

ことは、熱源平衡 (fuel homeostasis) 上極めて重要である。しかしながら、栄養素の消化管通過と共に生じる種々の情報が、

平成 12 年 9 月 11 日受付, 平成 12 年 12 月 20 日受理

Abbreviations : AUC, area under the curve; FA, femoral artery; GEV, gastroepiploic vein; GLP-1, glucagon-like peptide-1 (7-36) amide; PP, pancreatic polypeptide; PV, pancreatic vein; SGV, short gastric vein; TGG, transgastric glucose gradient

消化管-肝-膵島(一末梢組織)系臓器の機能を、相互に調節する機構は今日なお十分に解明されていない。

生体では摂取された栄養素の質と量に応じて、まず視覚、嗅覚、口腔内知覚、味覚などの知覚系情報が生ずる。ついで消化管内での消化・吸収過程の応じて体液性情報(すなわち、グルコース、アミノ酸などの栄養素と種々の消化管ホルモン)、と神経性情報が惹起される。その結果、摂取栄養素は生体内での適切な処理・利用へと導かれている。その際にみられるインスリン分泌については介在する分泌機序の観点から、早期の知覚系情報による脳相インスリン分泌と、消化吸収過程による腸相インスリン分泌が存在することが知られている¹⁾。この中で腸相インスリン分泌はとりわけ強力で、例えば生体が経口的にグルコースを摂取した際には、同量のグルコースを経静脈的に投与された際に比べ動脈血血糖値の上昇が少ないにもかかわらず、はるかに多くのインスリン分泌が惹起される²⁾。このような消化管系を介したインスリン分泌促進効果[インクレチン(incresin)効果]は、消化管ホルモンなどの体液性因子や神経性因子の作用により招来されると考えられ³⁾⁴⁾、それら因子とインスリン分泌との密接な関係は、他の栄養素摂取の場合も含め、腸・膵島軸(entero-insular axis)という概念⁵⁾として生理学的に強調されている。因みにNakabayashiら⁶⁾Nishizawaら⁷⁾は最近、インクレチン効果を示す代表的消化管ホルモン(体液性因子)であるglucagon-like peptide-1(7-36)amide, GLP-1⁸⁾⁹⁾について、意外にも肝門脈領域で迷走神経により、その門脈血中レベルが感知されること(体液性情報の神経性情報への変換)と、さらにこれにより神経反射性に膵迷走神経の遠心性活動が賦活することを見出した。このことは、GLP-1が神経性インクレチン(neuroincresin)としても作用することを示唆する。従って、インスリン分泌の腸相においては体液性因子と神経性因子間でも作用連関が存在することになる。

さて、食物の消化管通過と消化・吸収に際し、最初に食物の貯留と消化が開始される胃においては、主に機械的リセプターを介する神経性情報¹⁰⁾とガストリンなどの体液性情報とが惹起される¹¹⁾。そして一旦、食物が胃から排出されると、十二指腸以下で上述の腸相インスリン分泌に関与する種々の因子や、胃運動と胃内外分泌に関するフィードバック調節機構が一気に作動すると理解されてきた。従来このような視点からの研究が行われてきた結果、胃機能とインスリン分泌の連関に関する知見は今日まで殆どないのが実状である。ところで、胃から排出される食物-とりわけ液体食-については、興味あることに、一定時間に排出される栄養素(グルコース、アミノ酸について)のカロリーはほぼ一定であることが知られている¹²⁾¹⁶⁾。そして、これらの現象は、栄養素が幽門を通過して十二指腸に流入した後に、主として十二指腸以下の神経性、内分泌性の種々の腸管因子群が複合的に作動した結果として生じるとされてきた。一方で視点を変えるならば、これらの現象は、胃には食物中に含まれるカロリー量を感じ、生体にとって適切な速度で食物(カロリー)を胃から送り出すような調節機構が胃自体に存在することを示唆しているとも考えられる。しかし、このような胃における栄養素感知機序に関する知見が今日にいたるまで皆無に等しいため、胃自体による排出カロリー量の調節機構の存在はもとより、その機序も不詳のままであった。

そこで、今回著者は胃外瘻をもうけた麻酔犬において、胃内腔に限局するグルコース注入を行った際の膵からのインスリン

放出を検討した。その結果、このようなグルコース液注入に伴い、短胃静脈血中グルコース濃度が注入液グルコース濃度増加に依存して上昇すること(他の胃静脈系ではみられない)、さらに、その際全身動脈血糖値が変化しない状況下でも先にみられた短胃静脈血中グルコース濃度の上昇度と有意に相関する膵静脈内インスリン放出がみられること、またこのインスリン放出は、胃局所の迷走神経切断により消失することなどの成績を得た。従って、既知の胃内腔容量増加を感知する機械的(伸展)リセプターの存在(液量感知)と合わせ考えると、今回の胃内栄養素(グルコース)濃度を感知する化学的リセプターについての成績は、胃内栄養素のカロリー量(濃度×液量)をモニターしつつ、しかもインスリン放出を神経性に調節する機構の存在を示唆した。よって、従来報告されたことのないこれら事実について報告する。

対象および方法

I. 実験方法

1. 実験動物と実験前・中の処置

体重18~25kgの雑種成犬を用い、一夜12~16時間絶食後、ペントバルビタール麻酔下(32mg/kg・体重、静脈内投与)に開腹し、以下のように、採血のための血管内チュービング設置を行った(図1)。

短胃静脈(short gastric vein, SGV)群のうちの出来るだけ高位(噴門側)の1本の静脈内に、それが膵静脈本幹と合流する前の膵静脈小分枝合流部において、脾側の小分枝を介してシリコンチュービング(外径1.55mm, 内径0.80mm, シリコン製静脈カテーテルO型, 東レ・メディカル, 東京)を挿入し、その先端が合流部より約10mmSGV内に入るようにし、チュービングを膵静脈小分枝に固定した。その際、SGV血流がチュービ

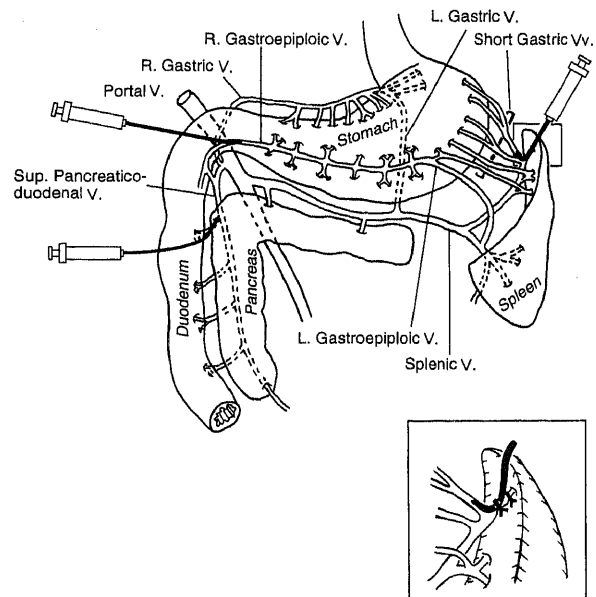


Fig. 1. Diagrammatic localization of tubings for selective blood sampling in the short gastric veins, the right gastroepiploic vein, and the superior pancreaticoduodenal vein in a dog. An inset shows detailed positioning of the tubing in the short gastric vein.

ング周囲を通過し、決してSGVの血液うっ滞を呈することなく脾静脈に流入するよう細心の注意を払った(図1, インセット). 次に, 右胃大網静脈(gastroepiploic vein, GEV)を幽門輪から約20 mmはなれた部位にて結紮し, 前述のシリコン製静脈カテーテルO型を左GEV方向に約10 mm挿入, 固定した. このようにしても, 右GEVの血流は左GEV方向に導かれ, うっ滞を起こす事はなかった. さらに, 膵静脈(pancreatic vein, PV)血採取用チュービング(外径1.3 mm, 内径0.9 mm, コーニング, New York, USA)を, 上脘十二指腸静脈の十二指腸小分枝を介し挿入した. その際, チュービング先端は上脘十二指腸静脈本幹に到達する直前で(上脘十二指腸静脈血流を乱さないよう注意を払い)固定した. 最後に右大腿動脈(femoral artery, FA)にポリエチレンチュービングを挿入, 固定した. 以上の血管内挿入チュービングは, いずれも採血時以外はヘパリン加生理食塩水(ヘパリン・Na 2単位/ml・生理食塩水)を満たし, 血液凝固による閉塞を防止した.

胃内腔に局限した溶液注入を行うため, 以下の操作を行った. 胃内腔へのグルコース溶液または食塩水注入用の胃管カテーテル(16 Fr)は経口的に挿入し, その先端を胃体部の上部に置き, この位置より移動しないように胃管を歯列に固定した. さらに, 胃内容液排出の経路として, 幽門輪に接する十二指腸球部に小切開を加え, その部よりカテーテル(16Fr)を胃前庭に向け挿入し, 先端を幽門輪より約15 mmに置き, 胃を幽門輪部で結紮すると共に固定した. また, この小切開のすぐ肛側でも出来るだけ幽門の近くで十二指腸部を結紮し, 胃内容液の十二指腸流入防止に完全を期した. 以上の手術操作を終了後, 腹壁は可及的に閉鎖すると共に, 腹腔内の乾燥および体温低下を防止する目的で開創部を全て食品用ラップフィルムで覆い, さらに約10枚のガーゼを被せた. 一部の試験で用いた選択的胃迷走神経切断犬については以下のような手術を行い, その後上記の処置をおこなった. まず横隔膜直下で, 迷走神経腹側幹から分枝する胃枝を全て切断し, 次に同神経背側幹から分枝する胃枝と左胃動静脈に沿う迷走神経枝を肉眼的に可及的に切断した. さらに胃迷走神経切断の完全を期して, 食道・胃接合部の漿膜および漿膜直下の組織を電気メスにて焼灼した. なお, これら迷走神経切断に際しては, 肝および膵への神経枝を損傷しないよう細心の注意を払い, さらに実験終了後, 剖検にて全例の同神経胃枝切断の完全性を確認した. なお以下のいずれの実験群においても上記の手術終了後, 約45~60分間の平衡時間を置いた. また, 実験終了まで約20度の頭高位(後述の実験状態下での注入溶液の胃底部貯留を防止するため)とした.

なお既報のごとく, 麻酔開始後は呼吸を人工呼吸器(Model 613, Harvard Apparatus, Millis, USA)にて管理し, 直腸温は自動ヒーティングパッドにて 38.0 ± 0.1 ℃に保った¹⁷⁾. 体液量維持のため採血時には採血量と同量の生理食塩水を補うと共に, 実験前後でヘマトクリット値に変化のないよう全経過中総量として約35~40 ml/kg・体重の生理食塩水を静脈内に点滴注入した.

2. 胃内注入溶液および注入法

前記の胃管挿入後, 胃内に少量(50 ml)の蒸留水を注入し, 自然落下法にて排出させた. これにより胃内食物残渣が存在しないことを確認すると共に, 実験開始までの胃液の排除を図った.

著者は予備実験を通じ, 全身動脈血(FA血)グルコースレベルに影響をおよぼさない胃内注入液グルコース濃度を求めた. (後述の成績I. 胃内注入溶液のグルコース濃度変化と経胃グルコース濃度較差および膵静脈血インスリン濃度の変動の項参照). その結果, 主要な実験では10%グルコース溶液の300 ml胃内注入を採用した. 実験に用いた5%, 10%, 20%, 50%グルコース溶液は臨床医療用注射液および注射用蒸留水(大塚製薬, 東京)を用い作製した. 10%グルコース液の注入時pHは6.2であった. 1.8%食塩水は医療用0.9%生理食塩水(扶桑薬品, 大阪)にNaCl(和光純薬工業, 大阪)を溶解し作製した(注入時pH 7.6). なお注入溶液は全て予め38.0℃に加温した.

全ての溶液は胃管を介し幽門より約20 cmの高さから, (約2分をかけ)胃内へ自然流入させた. 注入開始から12分間は幽門側カテーテルを閉鎖し, その後は実験終了まで幽門の高さで開放し溶液の自然排出を行い総排出量を計った. なお, グルコース濃度の段階的増加実験では, 各溶液量を200 mlとし, 各溶液胃内停留時間は30分とした. その際も幽門側カテーテルは溶液注入開始後12分間は閉鎖しその後開放した. 1つの溶液については, 注入30分後にさらに胃管も開放し可及的に胃内溶液を排出し(両経路よりの排泄量を合わせると注入量の95~100%の排出をみた), 次の溶液の注入, 排出を繰り返した.

3. 採血方法

FA血採取は, 胃内グルコース濃度の段階的増加実験群では, 注入開始前-5, 0分および各濃度溶液注入毎に注入開始25分, 30分後に採血を行い, その溶液濃度における測定値とした. 一方, それ以外の10%グルコース溶液または1.8%食塩水を胃内に注入した(胃迷走神経切断犬を含む)群では, FA血採取は注入開始前-15, -10, -5, 0分と注入開始後5, 10, 15, 30, 45, 60分に行った. SGV, GEV, PV血採取は, 上記FA血採取の各時刻の-1~+1分の2分間に用手的に可及的均等速度で行った. 各血管系での採血量は2 mlとした.

採取血液は直ちに, 血液1 mlあたりアプロチニン(Bayer, Leverkusen, Germany)1000単位とEDTA・Na₂(和光純薬工業)1.2 mgを含む氷冷試験管に移し, 2℃で冷却遠心し, ホルモンおよびグルコース測定用血漿を得た. この血漿は測定まで-30℃にて保存した^{17)~19)}.

4. 実験系の設定

実験目的別に3実験群を設けた. 即ち, 第1群は前述の如く胃内のみ蒸留水, および5%, 10%, 20%のグルコース溶液を順次30分間の注入と排液をくりかえし, SGV, PVおよびFA血でのグルコースとPV, FA血のインスリン濃度の変動を検討した(グルコース濃度の段階的増加群). 第2群では胃内のみ10%グルコース溶液, または対照として1.8%食塩水を注入し, SGV, GEV, PV, およびFA血採取をした. 第3群では胃迷走神経切断犬に第2群と同様の実験を行った.

II. 血漿グルコース, インスリン濃度測定

血漿中のグルコース濃度は電極法を用いるオートアナライザー(グルコースAUTO & STAT GA-1140, 京都第一科学, 京都)で二重測定した. 血漿中のインスリン(immunoreactive insulin)濃度測定はイヌ・インスリン標準品(Dr. L. Heding提供, Lot No. H7574, NOVO Industri, Bagsvaerd, Denmark)を用いる既報のラジオイムノアッセイ法により二重測定した¹⁷⁾¹⁹⁾.

III. 統計学的検討

成績は平均値±標準誤差で示した. 第2, 3群の実験におい

では、血漿グルコース濃度およびインスリン濃度の基礎値 [注入前値 (-15, -10, -5, 0分) 平均] からの上昇分 (area under the curve, AUC) は trapezoidal 法により求めた。時系列データ (図3~5) に関しては、グルコース注入および食塩水注入の両群につき、各々、観測時間 (注入前値平均, 5, 10, 15, 30, 45, 60分) を1要因とする反復測定分散分析を行った後、Dunnettの多重比較法により注入前値からの変動を検討した。両群間の差は群別と観測時間を2要因とする反復測定分散分析を行い、群別と観測時間の間の有意の交互作用の有無により判定した。2変数間の相関に関しては (図6) Pearsonの相関係数ならびに Spearmanの順位相関を用いた。グルコース注入、グルコース注入+選択的胃迷走神経切断、食塩水注入の3群での群間比較は (図7)、一元配置分散分析の後、グルコース注入群を基準とした Dunnettの多重比較法により検討した。以上の統計学的処理に関しては、危険率 0.05 未満をもって有意とした。

成 績

I. 胃内注入溶液のグルコース濃度変動が経胃グルコース濃度較差および膵静脈血インスリン濃度に与える影響

グルコース濃度 0% (蒸留水), 5%, 10%, 20% の溶液を順に正常犬の胃内へ注入と排出を繰り返した際の、SGV血におけ

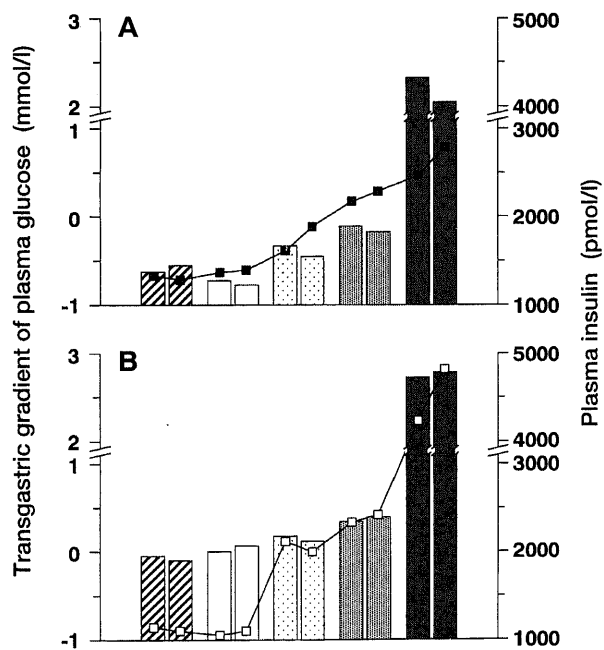


Fig. 2. Transgastric gradients of plasma glucose concentrations in the fundic stomach (Short Gastric Vein — Femoral Artery) (column) and plasma insulin concentrations in the pancreatic vein (■—■, □—□) at a basal state and upon an instillation of glucose solution into the pylorus-cannulated stomach in a dog (A and B, different dog). Intra-gastric instillation of 30-min duration for each solution (200 ml) was sequentially performed, and blood samples were drawn over 2 min. A pair of data corresponding to each solution indicate two samples collected at a 5-min interval before termination of each instillation. ▨, basal line; □, ▤, ▥, and ▦ represent 0 (distilled water), 5, 10, and 20% glucose solution instillation, respectively.

るグルコース濃度変動を図2に示した。すなわち、胃底部の経胃グルコース濃度較差 [transgastric glucose gradient, TGG (sgv)], SGV血グルコース濃度からFA血グルコース濃度の差し引いた値を指標として求め、2頭の例について例示した (図2A, B)。TGG (sgv) は基礎状態でイヌ1 (図2A) で平均 -0.59, イヌ2 (図2B) では -0.08 mmol/lを示した。いずれのイヌにおいても TGG (sgv) は蒸留水注入中も殆ど変化しなかった。ところが、5%, 10%, 20% グルコース溶液注入により TGG (sgv) は、イヌ1 では夫々平均 -0.40, -0.16, 2.22 mmol/l と著明に増加し、イヌ2でも 0.12, 0.33, 2.78 mmol/lへと明らかに上昇した。とくに20%グルコース注入により、TGG (sgv) は急増した。

しかし、(図には示さないが)、0, 5, 10%グルコース液胃内注入により全身動脈血 (FA血) のグルコース濃度は有意に変動

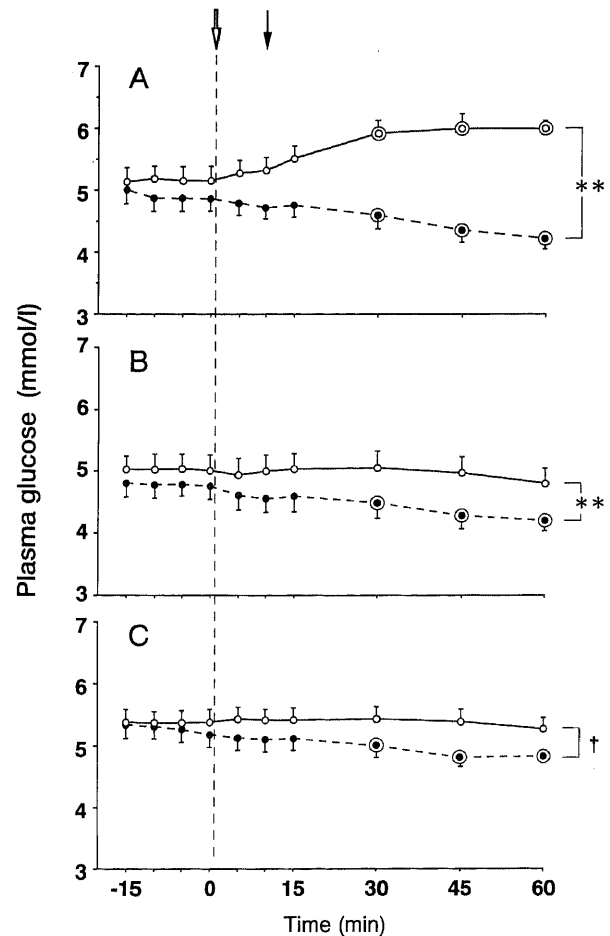


Fig. 3. Changes of plasma glucose levels in the short gastric vein (A), the right gastroepiploic vein (B), and the femoral artery (C) upon intra-gastric instillation of 300 ml of 10% glucose (open circle) or 1.8% saline (solid circle) solution in dogs with the pylorus-cannulated stomach (n = 5, each). Results are expressed as $\bar{X} \pm SE$. Double-circles indicate significant changes from the mean basal value. **, P < 0.01; †, not significant, in statistical difference of time-course profiles between glucose-instilled and saline-instilled dogs. ↓, instillation of 10% glucose or 1.8% saline into the stomach; ↓, starting drainage of the solution.

せず、20%溶液注入時のみ、イヌ1では基礎状態より0.18 mmol/l、イヌ2では0.56の濃度増加を示した。このような事実は、胃SGV領域で胃内腔液グルコース濃度に応じてグルコースの内腔から静脈系への移行が起こることを示している。

さらに各種濃度のグルコース液胃内注入に伴うPV血インスリン濃度をみると、イヌ1では蒸留水注入中は基礎状態での平均1314 pmol/lから変化しなかったが、5%グルコース液注入では平均1746に上昇し、10%液ではさらに2232と増加し、20%液では(前述のようなFA血グルコースレベル上昇も伴い)2627に達した。同様の現象はイヌ2でもみられ、基礎状態での平均1131 pmol/lおよび0%液での1077から、5%液で2058に急増し、10%液で2379に、20%液では4533に達した。しかも、動脈血インスリン濃度は0~10%グルコース液注入中は基礎状態から変化せず、20%グルコース液注入により初めて上昇した。従ってSGVでのグルコース濃度またはTGG(sgv)上昇に伴って、PV血中へのインスリン放出が増加することが強く示唆された。

II. 10%グルコース溶液または1.8%食塩水の正常犬胃内注入時のSGV、GEV、FA血血漿グルコース濃度の変化

正常犬の胃内に10%グルコース液を注入した場合、注入開

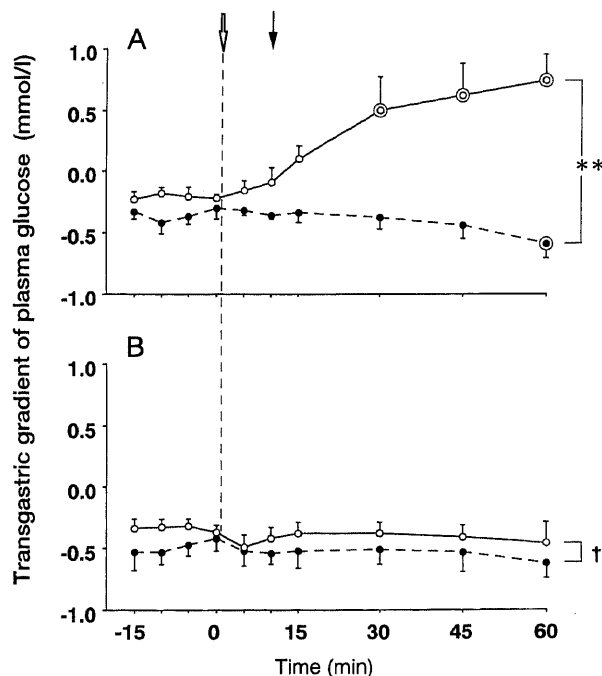


Fig. 4. Changes of transgastric gradient of plasma glucose concentrations in the fundic (A) and antral (B) stomach induced by intragastric instillation of 300 ml of 10% glucose (open circle) or 1.8% saline (solid circle) solution in dogs with the pylorus-cannulated stomach ($n = 5$, each). The transgastric gradients of plasma glucose levels in the fundic stomach (Short Gastric Vein - Femoral Artery) and in the antral stomach (Gastroepiploic Vein - Femoral Artery) are shown. Results are expressed as $\bar{X} \pm SE$. Double-circles indicate significant changes from the mean basal value. **, $P < 0.01$; †, not significant, in statistical difference of time-course profiles between glucose-instilled and saline-instilled dogs. \Downarrow , instillation of 10% glucose or 1.8% saline (300 ml) into the stomach; \Downarrow , starting drainage of the solution.

始12分後から実験終了時(60分)までの幽門カテーテルからのグルコース液排出量は注入量の平均40%を示した。 $(n = 5)$ 一方、1.8%食塩水の排出量は平均33%であった。 $(n = 5)$

10%グルコース液胃内注入を行った時のSGV、GV、FA血中のグルコース濃度の変化を図3に示した。SGV血グルコース濃度(図3A)は、前値平均 5.16 ± 0.22 mmol/lから5~10分にはわずかに上昇しはじめ、15分には 5.52 ± 0.20 へと上昇し、30分には 5.93 ± 0.20 、45分には 6.01 ± 0.23 に達し、以後60分まではほぼ同じレベルを維持した(前値に対し30、45、60分 $P < 0.01$)。一方GEV血グルコース濃度(図3B)は、前値平均 5.03 ± 0.24 mmol/lより、実験終了時まで終始有意の変化を示さなかった。またFA血血漿グルコース濃度(図3C)も前値平均 5.37 ± 0.20 mmol/lから実験終了時まで終始有意の変動を示さなかった。

1.8%食塩水胃内注入と共にFA血グルコース濃度は、前値平均 5.27 ± 0.20 mmol/lから注入後わずかの低下傾向を示し、30分以後は小さいながら有意の低下を示した(前値に対し30分 $P < 0.05$ 、45と60分 $P < 0.01$)。これに伴い、SGV血、GEV血でも同様、同程度の変動を示した(SGV血、GEV血ともに前値に対し30分 $P < 0.05$ 、45と60分 $P < 0.01$)。

図4に、10%グルコース液胃内注入時のTGGの変化を示した。TGG(sgv)は注入前平均 -0.21 ± 0.06 mmol/lから注入開始5分以降に増加し、30分には有意の増加となり、さらに60分には平均 0.74 ± 0.21 の最高値に達した(前値に対し

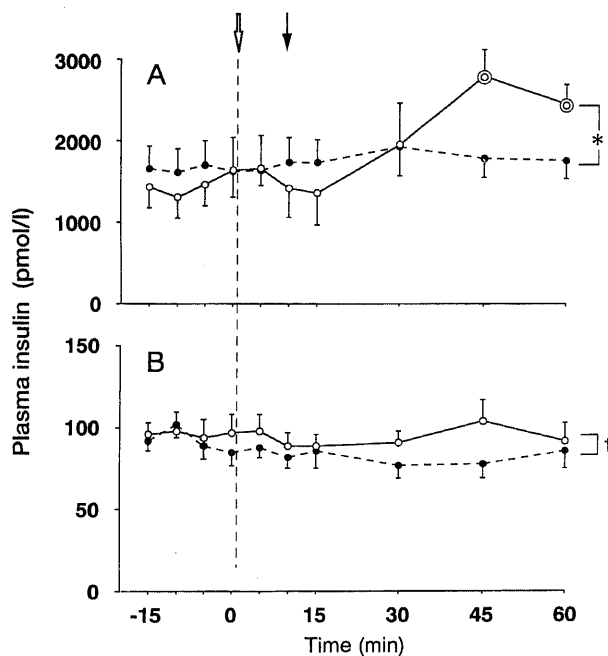


Fig. 5. Changes of plasma insulin concentrations in the pancreatic vein (A) and the femoral artery (B) upon intragastric instillation of 300 ml of 10% glucose (open circle) or 1.8% saline (solid circle) solution in dogs with the pylorus-cannulated stomach ($n = 5$, each). Results are expressed as $\bar{X} \pm SE$. Double-circles indicate significant changes from the mean basal value. *, $P < 0.05$; †, not significant, in statistical difference of time-course profiles between glucose-instilled and saline-instilled dogs. \Downarrow , instillation of 10% glucose or 1.8% saline into the stomach; \Downarrow , starting drainage of the solution.

30分 $P < 0.05$, 45と60分 $P < 0.01$ (図4A). 一方GEVとFA間のTGG [TGG(GEV)] は注入前平均 -0.34 ± 0.07 mmol/lより, 注入後5分で一度わずかに低下するも10分には前値に復し, 以後60分まで有意の変動を示さなかった (図4B). 1.8%食塩水胃内注入時のTGG(SGV) は30分以降有意ではないがわずかの低下傾向を示したのみであった. この変化は10%グルコース注入群に比し, 有意の低値であった ($P < 0.01$). 一方, 食塩水注入時のTGG(GEV) は終始有意の変動を示さず, 10%グルコース注入群との間にも有意差を示さなかった.

Ⅲ. 10%グルコース溶液または1.8%食塩水の正常犬胃内注入時のPV, FA血漿インスリン濃度の変化

図5に, 10%グルコース液または1.8%食塩水を正常犬の胃内に注入した時のPVおよびFA血中のインスリンの変化を示した. 10%グルコース液注入によりPV血漿インスリン濃度は, 前値平均 1457 ± 294 pmol/lより注入後10~15分にかけて一度わずかに低下した後, 30分以降上昇し, 45分で 2791 ± 446 と有意の頂値に達し, 60分にて 2453 ± 240 と前値に比し有意の高値にとどまった (前値に比し45分と60分 $P < 0.05$). しかしながら, FA血中インスリン濃度はこのグルコース液胃内注入後45分でわずかの上昇傾向を示したが, 有意の変動はみられなかった.

一方, 1.8%食塩水を胃内に注入すると, PV血インスリン濃度は, 前値平均 1651 ± 295 pmol/lより実験終了時まで有意の変動を示さず, FA血においても前値平均 92 ± 7 からわずかの低下を示したのみで有意の変化はみられなかった.

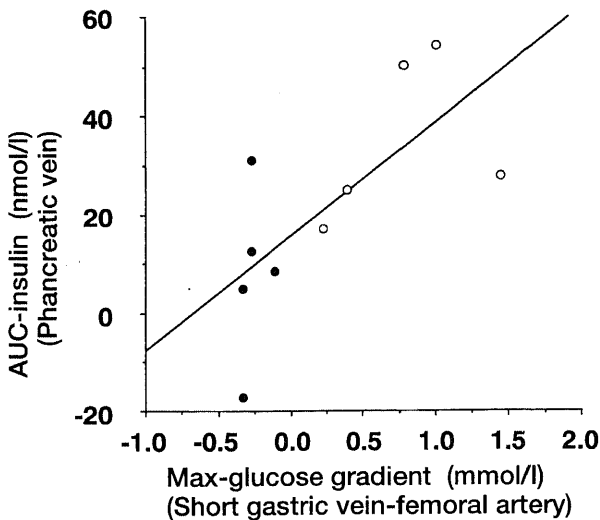


Fig. 6. Correlation between the maximum transgastric gradients of plasma glucose concentration (Max-Glucose Gradient) and the insulin amount secreted into the pancreatic vein (AUC-Insulin) upon intragastric instillation of 300 ml of 10% glucose (open circle) or 1.8% saline (solid circle) solution in dogs with the pylorus-cannulated stomach ($n = 5$, each). Max-Glucose Gradient means the maximum difference of plasma glucose levels between the short gastric vein and the femoral artery, and AUC-Insulin shows the incremental area under the curve of plasma insulin concentrations in the pancreatic vein. Pearson's coefficient of correlation shows $r = 0.693$, $P < 0.05$.

Ⅳ. 10%グルコース溶液または1.8%食塩水の正常犬胃内注入時のSGV血グルコース濃度とPV血インスリン濃度の相関

図6にこれら溶液注入時のSGV血グルコース濃度変動の最大値 (TGG(SGV)の最高値) と, 膵からのインスリン放出量 (PV血インスリン濃度の基礎値からの上昇分のAUC)を示した. この両者の間には有意の相関を認めた (Pearsonの相関係数 $r = 0.693$, $P < 0.05$; Spearmanの順位相関係数 $r_s = 0.768$, $P < 0.05$). 一方, 図には示さないが, 全身動脈血グルコース濃度変動量 (基礎値からの上昇分のAUC) と上記の膵インスリン放出量の間には有意な相関を認めなかった ($r = 0.334$, $P = 0.36$; $r_s = 0.285$, $P = 0.39$). このことはグルコース胃内注入に伴うインスリン分泌がSGVグルコース変動に大きく依存していることを示唆する.

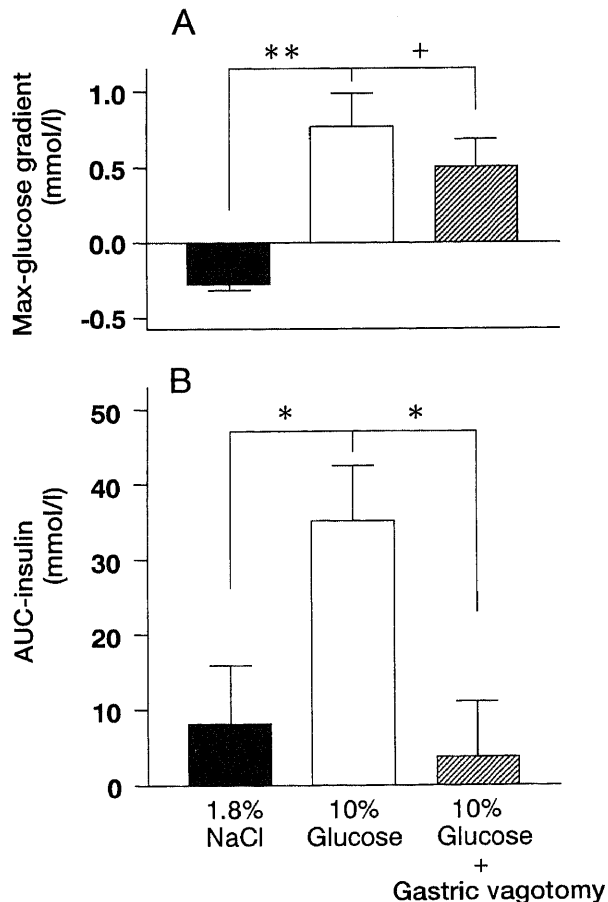


Fig. 7. The maximum transgastric gradients of plasma glucose concentrations (Max-Glucose Gradient) (A) and the insulin amount secreted into the pancreatic vein (AUC-Insulin) (B) upon intragastric instillation of 300 ml of 10% glucose or 1.8% saline solution in dogs with the pylorus-cannulated stomach. Intragastric instillation of 1.8% saline (shaded column) or 10% glucose solution (open column) in normal dogs, or of 10% glucose solution in dogs with the selective gastric vagotomy (hatched column) was performed ($n = 5$, each). Results are expressed as $\bar{X} \pm SE$. * $P < 0.05$; ** $P < 0.01$; † not significant, in statistical difference between the groups.

V. 10%グルコース溶液又は1.8%食塩水の胃内注入時のSGV血グルコース濃度とPV血インスリン濃度の正常犬と選択的胃迷走神経切断犬における比較

図7Aに正常犬または選択的胃迷走神経切断犬に10%グルコースを、正常犬に1.8%食塩水の溶液を胃内に注入した時のSGVグルコース濃度の最大変動(TGG(SGV)の最大値)を、また図7Bに膵インスリン放出量(PV血インスリン濃度基礎値からの上昇分のAUC)を比較して示した。TGG(SGV)最高値は、胃内グルコース注入正常犬群で食塩水注入正常犬群に比し有意の高値を示した(0.77 ± 0.22 , -0.27 ± 0.04 mmol/l, $P < 0.01$)。このTGG(SGV)最高値は、グルコース注入を行った迷走神経切断犬群においてはグルコース注入正常犬群に比し、やや低値を示したが(0.50 ± 0.18 mmol/l)両群間に有意差をみなかった。しかし、上記3群の膵インスリン放出量で比較すると、グルコース注入正常犬群で認められた明らかなインスリン分泌増加は、迷走神経切断犬群ではグルコース注入を行ってもみられなかった(グルコース注入正常犬群 35.1 ± 7.3 nmol/l \times 60分, 食塩水注入正常犬群 8.1 ± 7.7 , グルコース注入を行った迷走神経切断犬群 3.7 ± 7.3)。

考 察

今回の成績は、イヌにおいて胃内腔のみにグルコース溶液を注入すると、注入溶液のグルコース濃度上昇に応じて、従来知られていない、SGV血でのグルコース濃度上昇が見られた。このSGV血グルコース濃度上昇と共に、(全身動脈血グルコース濃度が変化しなくても)膵島からのインスリン放出が惹起される。さらに、この胃内グルコース出現に伴うインスリン放出には、胃迷走神経機構が密接に関連することを示した。

今回見出された胃内腔にグルコースが出現すると、胃の特定部位(胃底部SGV領域)において“グルコース吸収”ともいうべきグルコースの血中移行が起こる事実は注目に値する。従来から消化管の管腔内表面は、口腔から食道にかけては重層扁平上皮で、胃から肛門近くまでは一層の上皮細胞でおおわれているので、これらの上皮細胞は、管腔内(外界)と体液との間の物質の移行(拡散)に対し一種の障壁を形成し、内部環境の恒常性に強く貢献すると考えられてきた。即ち拡散障壁(diffusion barrier)の概念である。そして、この拡散障壁の本質的機構は上皮細胞の細胞膜にあるとされてきた。リン脂質の二重層からなる細胞膜は、物質がこの膜を濃度勾配に従って拡散すること、即ち受動拡散(passive diffusion)に際し、“水溶性の物質は通しにくく、脂溶性の物質は通しやすい”というきわめて基本的性質を有している(Overtonの法則)^{20,21)}との考えである。グルコースやアミノ酸などの主要な栄養素は水溶性であるので、受動拡散で吸収されることは殆どないとされている。さらに胃においては腸管吸収上皮細胞でみられる膜担体を介する特別な輸送機構は存在しないとされてきた。今回用いた方法では胃内腔から体液(血液)へのグルコース移行の詳細な生化学的機構については明らかにできないが、胃内腔グルコース濃度に依存する胃静脈系へのグルコース出現が、解剖学的にSGV領域のみでみられ、GEV領域でみられなかった事実は興味深い。そこで、著者らはイヌ胃底部(SGV領域)の組織学的検討を粘膜、筋層、静脈構築について行ったが、無処置犬および実験後のイヌいずれにおいても、静脈系を含め胃の他の部位と異なる特徴を見出すことはできなかった。しかしながら、胃の部

位差に関しては、胃液の酸度について有名な胃粘膜障壁(gastric mucosal barrier)が、胃底部と胃前庭部で性状を異にすることが知られており^{22,23)}、これには頂端部細胞膜(apical cellular membrane)や接合帯(tight junction)の性状の違いが関与することが想定されている。近年、接合帯の機能を調節する蛋白クラウジン(claudins)やオクルージン(occludin)の存在が知られるようになり、これらは細胞同志の接触間隙での物質輸送に関与するとされている²⁴⁾。従って、胃部位ごとにグルコースやアミノ酸についても粘膜障壁の違いがあるいは存在するのかもしれない。いずれにしても、胃内グルコースの血中移行はおろか、これら部位の粘膜・血管系解剖学的差異についても見解がないので、今回の事実の背景となる機序については今後の研究課題である。

次に、このような胃内腔栄養素(グルコース)の血中移行を示す成績の生理学的意義について考察してみたい。胃の部位別機能の差については、胃運動の観点から近位胃と遠位胃の機能差が知られている^{11,16)}。すなわち、近位胃(proximal stomach, 胃切痕角部の口側)は食物の流入と共に、受容反射(receptive reflex)をおこし、緊張の低下を見る(receptive relaxation)ので、内圧を殆ど上昇させることなく大量の食物を受け入れることができる。よってこの部は胃内容物の貯留袋(reservoir)として働き、内容物が急速に排出されることのないよう機能する。一方、遠位胃(distal stomach)は強力な蠕動運動によって胃内容物を攪拌混和し、十二指腸に輸送する。この胃内容物の十二指腸への輸送(胃内容物輸送, gastric emptying)は、胃蠕動運動の強さと胃内容物の性状によって変化することが知られる。さらに、胃内容物輸送、胃酸分泌、胃蠕動運動は胃内容物が十二指腸・小腸に移行した際に惹起される神経性および液性情報によってフィードバック調節(一種のclosed-loop様)を受ける^{16,25)}。そこで、胃内容物輸送に影響する因子についてみると¹⁶⁾、食事量と栄養素の種類、浸透圧、物理的性状(固形物または液体)、酸度(acidity)、脂肪成分などが挙げられる。とりわけ興味深いのは、食事量と栄養素の種類に関して液体食(liquid meal)中のカロリー量が内容物輸送に与える影響である。この内容物輸送は、第1相(5~30分)の急速排出と第2相(30~120分)の緩徐(一定)排出との2成分より成り立つ曲・直線型(curvilinear)様式を示すとされている^{25,26)}。しかも、単位時間当たりの胃内容物排泄速度は、(同じ内容物の液体食では)投与された液体食の総容積にかかわらず一定であることが知られている¹²⁾。例えば10%グルコース溶液の300 mlまたは150 mlを投与しても単位時間当たり同じ容量で排泄される。また一般にエネルギー密度の高い(濃い)液体食は、低い(薄い)液体食よりゆっくり排出されることが知られている^{12,27)}。たとえば、ヒトでは種々のグルコース溶液の内容物輸送は約2.13 kcal/分²⁸⁾、サルでは0.4 kcal/分^{12,14)}、イヌでは1.11 kcal/分^{13,15)}であることが報告されている。さらに、他の栄養素(カゼインや中鎖脂肪酸)についても液体食濃度に関係なくカロリー量により内容物輸送が規定されることも知られている^{12,14)}。しかも、このようにカロリー量を一定速度で十二指腸へ送り込むことは^{29,30)}主に前述の急速排出相(第1相)の持続時間に依存する^{29,30)}とされているが、その背景となる機構は不詳のままである。ところで、上述の胃と十二指腸・小腸のフィードバック機構の協調下にみられる液体食の胃排泄の調節という概念と、今回の検討におけるような胃内腔のみにグルコース(10%)液を注入・通過させた際の成績とは独立した範

疇にあると著者は考えたい。何故ならば、近位胃 (SGV 領域) にグルコース溶液が到達すると、その溶液量は伸展情報に変換されこの部に存在する機械的リセプター (mechanoreceptor) によりモニターされ、さらに一方で、(後述する如く) 胃 SGV 領域でグルコース濃度が神経化学的感知機構 (neurochemoreceptor) によりモニターされることになるからである。このような状況下では、胃内容物の容積とグルコース濃度が同時に判明することになり、胃自体であたかも “little brain” の如く胃内容物のカロリー量 (容積×濃度) を感知することができることを意味する (もっとも統合は中枢神経系でも行われると考えられるが)。従って著者の成績は、従来の胃・十二指腸小腸フィードバック機構とは異なった観点からの、新しい胃内容物の輸送の制御機構の存在を示唆している。このような新しい視点を想定させる今回の成績は、食欲、摂食調節やグルコース摂取又は糖負荷時におけるグルコース平衡の背景理解を深めることになり、統合生理学的に重要となると考えられる。

また、前述の胃 SGV 領域に限局してみられる胃内グルコースの静脈血中移行と、それによく相関する膵島からのインスリン放出は、胃-膵島間の臓器連関を示唆することになり興味深い。このインスリン放出は、勿論、著者の成績から明らかな如く、全身動脈血グルコース濃度の変化を介するものではない。しかも、胃迷走神経を選択的に切断するとこのインスリン放出は著減した。従って、この際の “神経性” といえるインスリン放出に関する機序として、神経性経路とグルコース感知機構が注目される。まず経路については二つの神経経路が考えられ、第一は、SGV 領域の胃壁又は SGV 自体において迷走神経胃枝によりグルコース (濃度) が感知され求心性情報を惹起し、これが中枢神経 (又は末梢での神経性交通) を介し反射的に、膵島への遠心性情報 (迷走神経を介する) となる経路である。因みに、迷走神経膵枝遠心性刺激はインスリン分泌を強く促すことが知られている^{31)~34)}。第二は、SGV を介し全身動脈血に反映されない程度の少量のグルコースが門脈に流入することにより、肝門脈域に存在するグルコースセンサーにて感受され^{35) 36)}、神経反射的に膵迷走神経遠心性活動を促進³⁷⁾する経路である。しかしながら、著者は迷走神経胃枝の選択的切断にあたり、肝および膵への神経の温存には細心の注意を払ったので、第二の経路ではなくむしろ第一の経路の可能性を支持したい。次に、グルコース感知機構については、今回のインスリン放出において、SGV におけるグルコース濃度上昇の程度 [TGG (SGV) 最高値] とインスリン放出量 (PV 血インスリン濃度 AUC) が有意の相関を示したことが注目される。そこでグルコース感知部位が胃壁 (粘膜、粘膜下、壁神経叢など) に存在するのか、または SGV 自体にあるのかは興味深い点であるが (例えば肝門脈域グルコースセンサーは、門脈壁に存在すると推定された³⁵⁾、最近になり肝外門脈壁に存在する成績が報告されている³⁸⁾、今回の検討では充分明らかにできなかった。いずれにせよ、このような近位胃に限局する液性情報 (グルコース) を神経性情報に変換する、グルコース感知機構の存在については、(著者の知る限り今日まで) 一つの報告³⁹⁾をみるにすぎない。この報告では、Mei⁴⁰⁾ とその一派による一連の消化管に存在するグルコース感知機構の検討の一環として、ネコにおいて胃に大きな切開創をつくり同時に幽門を結紮し、胃内腔にグルコース溶液を注入 (5~20 ml) すると同時に吸引し、迷走神経求心系神経細胞の存在する節状神経節 (nodose ganglion) において、単一

求心性神経細胞活動を記録した。そして彼らは胃にグルコリセプター (glucoreceptor) が存在すること、さらにリセプターからの求心性線維は迷走神経中の C 線維すなわち無髄線維であることを示したが、胃内の部位については明らかにしていない。さて、消化管には化学リセプター (chemoreceptor)、浸透圧リセプター、温度リセプター、機械的リセプターなどが存在することが知られている⁴⁰⁾。そして、摂食、飲水などにより消化管内の化学的、浸透圧的、温度的、機械的環境変化に関する情報を感知伝達し、摂食、飲水行動を介し体内の各種内部環境の調節に関与している。化学リセプターに関しては、グルコース、アミノ酸、酸、アルカリ、脂質が感知されることが知られている (栄養素については十二指腸、小腸に関する研究が殆どである)。今回の研究でみられた胃から惹起される情報について考えるならば、グルコース溶液または食塩水を比較的短時間で胃内に注入しているため、上記の各種リセプターのいずれか又は幾つかが同時に胃において神経性情報を惹起する可能性がある。しかし、同容量のほぼ等しい pH と浸透圧、一定温度の溶液を胃内に注入した対照実験を設けてあるので、得られた結果は SGV 領域胃壁または SGV (血管) 自体に存在する化学的リセプター (グルコリセプター) が主に関与したと考えるのが妥当と思われる。この点に関しては、ごく最近になり、胃における機械的リセプターに関わる求心性線維と栄養素感知に関わると思われる求心性神経線維とは別であることが報告された⁴¹⁾。

上述のように今回の成績は、生理学的にいえば広い意味で胃・膵機能連関 (gastropancreatic link) を示すと考えられる。この点に関しては、まず古くからよく知られている膵外分泌が挙げられる。しかも、この外分泌についても胃部位 (領域) により膵への情報伝達内容に差がみられることが良く知られている⁴²⁾。膵外分泌には頭相、胃相、腸相が存在するが、胃相については、胃伸展反射が刺激となる胃膵迷走神経性反射 (gastropancreatic vagovagal reflex) が知られており、その際の胃底部の関与する膵外分泌 (oxyntopancreatic) と胃前底部の関与するそれ (antral-pancreatic) とでは機能が異なることが示されている⁴³⁾。前者はアセチルコリンを伝達物質とする経路を、後者は蛋白質、アミノ酸、ペプチドが刺激となり、ガストリンの血中濃度やその他の神経ペプチドを介する液性 (神経性) 情報に関与する経路をとるとされている⁴²⁾。また、胃から膵内分泌への情報伝達も存在する。この場合も、胃から膵内分泌への情報伝達に胃の部位差があることが、膵ポリペプチド (pancreatic polypeptide, PP) について知られている。しかし PP 分泌細胞は、膵島のみならず膵外分泌部にも存在する^{44) 45)}ので純粋な胃・膵島間連関とは必ずしも言えない。ただ、食後の PP 分泌には迷走神経機構が強く関与する^{46)~48)}ことが知られている。この点につき、摂食後の PP 分泌を見る目的でヒトにおいて胃管よりグルコース、食塩水、混合流動食 (何れも同じ容量、pH) を胃内に注入すると、いずれの場合も PP 分泌が起こることから胃伸展反射がこれら PP 分泌に強く関与し、頭相 PP 分泌 (偽摂食による) と同様、迷走神経 (コリン作動性) 機構にかなり依存する⁴⁹⁾ことが判明している。ところが、さらにヒトにおいて胃底部と前底部をバルーンで別々に伸展するといずれも PP 分泌を生ずるが、ここでもまた胃底部のそれはとりわけ迷走神経性反射 (vagovagal reflex) としての性格を強く示すことも判明している⁵⁰⁾。以上のように、胃と膵内外分泌との間に存在する連関に関する知見は、いずれもが近位胃および遠位胃

の機能的差(ただし機械的リセプターを介するが)を示している点で興味深い。今回の成績は、胃内腔に限局するグルコース注入が、近位胃からのSGV血中グルコース出現(液性情報)となり、この領域での胃壁又は静脈系の化学的リセプター(glucoceptor)を介し迷走神経求心性情報となり、神経反射性に(分泌細胞が膵島に限局する)インスリン放出を来すという、今まで知られていない機構を介する、胃・膵島連関を示している。今後さらにこのグルコースに対する神経化学リセプター(neurochemoreceptor)について、SGV領域の胃・血管周囲の神経系の電気生理学的、組織学的検討をすすめる必要がある。

胃壁または胃静脈系の化学リセプター(特定の部位)と膵島ホルモン(インスリン)放出動態の生理学的意義、とりわけ生体統御学的視点からの意義に興味をもたれる。従来、食物摂取時に見られるインスリン分泌には、前述の如く、摂食開始後(1分以内~3分)の一過性インスリン分泌(インスリン分泌頭相; cephalic phase of insulin secretion)とその後の血糖上昇時期に一致する腸相(intestinal phase of insulin secretion)とが存在することが知られている¹⁾。この脳相には摂食に伴う各種知覚が延髄を経て迷走神経に伝えられる神経反射が、一方腸相には、前述のごとく(体)液性因子[すなわち栄養素と消化管ペプチドホルモン、とりわけGLP-1や胃抑制性ポリペプチド(gastric inhibitory polypeptide)などのインクレチンホルモン]と神経性因子が関与する⁴⁾。この神経性因子には種々の臓器のグルコース感知機構(肝・門脈³⁵⁾³⁶⁾、腸管⁴⁰⁾⁵¹⁾⁵²⁾など)やその他の神経性リセプターを介する神経反射が関与すると考えられている。さらに、我々の研究グループのNakabayashi⁸⁾やNishizawa⁹⁾らは最近になりGLP-1もまた、肝・門脈領域で迷走神経肝枝により感知され(液性情報から神経性情報への変換)、さらに神経反射性に膵遠心性迷走神経を刺激するという新しい液性神経性連関によるインスリン分泌調節機構を見出し報告した。従って、摂食に伴うインスリン分泌には、多面的且つ極めて精緻な調節機構が存在すると考えられる。今回の研究で示されたインスリン分泌が、はたして“胃相”といえるか否かは今後の検討に待ねばならないが、このような胃内栄養素のカロリー量をモニターできるシステムとインスリン放出が連関することは興味深い。そしてこのような連関がはたす役割は、以下に述べるような状況で生体にとって有利と考えられる。即ち、摂食にともない腸管から吸収された外因性グルコースが細胞外液スペースに流入する時期から(血糖値の上昇)、やがて次第にこの流入が減弱し(血糖値の低下)、かわりに肝からの内因性グルコース放出に移行する時期にさしかかる際に、未だ胃内から小腸に移動しきっていない栄養素のカロリー量を神経性にモニターし、一方で食欲・摂食行動などに関与する中枢神経に情報を送ると共に、他方で神経性にインスリン放出を加減し、肝からのグルコース放出を調節できる状況である。なぜなら、肝からの糖放出は門脈血中のインスリンレベルに大きく依存しているからである(インスリンの肝作用)。しかも、その際のインスリンレベルは動脈血中のインスリンが末梢組織の糖取り込みを促す(インスリンの末梢作用)際のレベルよりはるかに低い範囲で肝糖放出を調節可能であることが知られている⁵³⁾⁵⁴⁾。事実、今回の実験でみられたインスリン放出は動脈血インスリン濃度に反映されていなかったため、このインスリンは肝作用のみを発揮すると考えられる。従って、これらの成績は従来十分に解明されていなかった、摂食後の肝糖放出の制御機構や食後後

期での血糖降下防止機構(postprandial glucose counterregulation)の機序^{55)~57)}の一端を明らかにしたと考えられる。従来の知見と今回の成績とを合わせ考えると、生体は摂食時に種々の情報(視覚、嗅覚、口腔・咽頭領域での味覚などの知覚情報、十二指腸・小腸と門脈域にあるリセプターを介する情報)を用いて、摂取した栄養素のカロリーを知ることができることになる。この点、本研究の結果は、胃でのカロリー認識機構(胃の機械的リセプターとグルコース感知システムの協調)の存在を想定させる。そして今回、初めて明らかにされた胃グルコース感知システムを介する膵インスリン放出調節という臓器間クロストーク、“胃・膵島軸(gastro-insular axis)”の存在は、熱源平衡(fuel homeostasis)に関する生体にとっての新しい統御機構の存在を明らかにしたと考えられる。

結 論

胃内腔のみにグルコースが存在すること自体が、インスリン分泌を惹起するか否かを検討する目的で、グルコース濃度の異なる溶液を幽門部胃外瘻を設けた麻酔犬の胃内に直接注入し、以下の成績を得た。

1. 経口胃管を介しグルコース濃度0%(蒸留水)、5%、10%、20%の各溶液200 mlの30分間胃内留置と排出を繰り返すと、注入した溶液のグルコース濃度上昇に応じてSGV血中グルコース濃度およびTGG(SGV)の上昇をみた。さらにこの上昇と並行するPV血インスリン濃度の明らかな増加を認めた。

2. 10%グルコース溶液300 mlを胃内に注入留置(60分間)しても、FAおよびGEVにおける血中グルコース濃度は全く変化しなかった。しかし、SGVのそれは注入後から次第に上昇し、30分以降は有意となり、45~60分には頂値を示し明らかなTGG(SGV)の増加を生じた。同時にPV血インスリン濃度も有意に上昇し、この際のインスリン放出量(AUC)はSGV血グルコース濃度の上昇度(最大値)と有意の相関を示した。対照として1.8%食塩水胃内注入犬群では上述の変化はみられなかった。

3. 選択的胃迷走神経切断犬群では、10%グルコース注入によりSGV血グルコース濃度上昇とTGG(SGV)増加が、正常犬群とほぼ同様みられたにもかかわらず、PV血インスリン濃度は全く変動しなかった。

以上の成績は、胃内腔のみに直接グルコースを注入した場合、SGV領域ではブドウ糖が胃内腔からSGV内に移行し、それに伴って迷走神経性インスリン放出が起る事を示している。この事実、胃底部を起点とする今まで知られていない、神経性胃・膵島軸(gastro-insular axis)が存在することを示唆する。

謝 辞

原稿を終えるに臨み、御指導と御校閲を賜りました馬淵教授に深く感謝の意を表します。また、本研究の遂行に直接御指導、御尽力戴いた金沢大学保健管理センター中林肇教授ならびに金沢大学第二内科中川淳助手(現金沢医科大内分内分泌内科講師)に深く感謝致します。

文 献

- 1) O'Meara NM, Polonsky KS. Insulin secretion in vivo. In CR Kahn, GC Weir (eds), Joslin's Diabetes Mellitus, 13th ed, p81-96, Lea & Febiger, Philadelphia, 1994
- 2) McIntyre N, Holdsworth CD, Turner DS. New interpretation of oral glucose tolerance. Lancet 2: 20-21, 1964
- 3) Creutzfeldt W. The incretin concept today. Diabetologia 16

: 75-85, 1979

- 4) Creutzfeldt W, Ehert R. New developments in the incretin concept. *Diabetologia* 28 : 565-573, 1985
- 5) Unger RH, Eisentraut AM. Entero-insular axis. *Arch Intern Med* 123 : 261-266, 1969
- 6) Nakabayashi H, Nishizawa M, Nakagawa A, Takeda R, Nijijima A. Vagal hepatopancreatic reflex effect evoked by intraportal appearance of tGLP-1. *Am J Physiol* 271 : E808-E813, 1996
- 7) Nishizawa M, Nakabayashi H, Uchida K, Nakagawa A, Nijijima A. The hepatic vagal nerve is receptive to incretin hormone glucagon-like peptide-1, but not to glucose-dependent insulinotropic polypeptide, in the portal vein. *J Auton Nerv Syst* 61 : 149-154, 1996
- 8) Orskov C. Glucagon - like peptide-1, a new hormone of the entero - insular axis. *Diabetologia* 35 : 701-711, 1992
- 9) Nauck MA, Heimesaat MM, Orskov C, Holst JJ, Ebert R, Creutzfeldt W. Preserved incretin activity of glucagon-like peptide 1 [7-36 amide] but not of synthetic human gastric inhibitory polypeptide in patients with type-2 diabetes mellitus. *J Clin Invest* 91 : 301-307, 1993
- 10) Grundy D, Scratcherd T. Sensory afferents from the gastrointestinal tract. *In* SG Schultz, JD Wood, BB Rauner (eds), *Handbook of Physiology, Section 6, The Gastrointestinal System, Volume I, Motility and Circulation, Part 1*, p593-620, Oxford University Press, New York, 1989
- 11) Rees WDW, Brown CM. Physiology of the stomach and duodenum. *In* SW Haubrich, F Schaffner, JE Berk (eds), *Gastroenterology, 5th ed, Vol.1*, p582-614, W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1995
- 12) McHugh PR, Moran TH. Calories and gastric emptying : a regulatory capacity with implications for feeding. *Am J Physiol* 236 : R254-R260, 1979
- 13) Weisbrodt NW, Wiley JN, Overholt BF. A relation between gastroduodenal muscle contractions and gastric emptying. *Gut* 10 : 543-548, 1969
- 14) McHugh PR, Moran TH, Wirth JB. Postpyloric regulation of gastric emptying in rhesus monkeys. *Am J Physiol* 243 : R408-R415, 1982
- 15) Leib MS, Wingfield WE, Twedt DC, William A. Gastric emptying of glucose in the dog. *Am J Vet Res* 47 : 31-34, 1986
- 16) Hasler WL. The physiology of gastric motility and gastric emptying. *In* T Yamada, DH Alpers, C Owyang, DW Powell, FE Silvertstein (eds), *Textbook of Gastroenterology, 2nd ed*, p181-206, J B Lippincott Company, Philadelphia, 1995
- 17) Nakabayashi H, Ito T, Igawa T, Hiraiwa Y, Imamura T, Seta T, Kawato M, Usukura N, Takeda R. Disopyramide induces insulin secretion and plasma glucose diminution: studies using the in situ canine pancreas. *Metabolism* 38 : 179-183, 1989
- 18) Faloon GR, Unger RH. Glucagon. *In* BM Jaffe, HR Behman (eds), *Method of Hormone Radioimmunoassay, 1st ed*, p317-330, Academic Press, New York, 1974
- 19) Nakabayashi H, Dobbs RE, Unger RH. The role of glucagon deficiency in the Houssay phenomenon of dogs. *J Clin Invest* 61 : 1355-1362, 1978
- 20) Gennis RB. Permeability of lipid bilayer membranes to nonelectrolytes. *In* Cantor CT (ed), *Biomembranes*, p241-247, Springer-Verlag, New York, 1990.
- 21) Stryer L. Membrane structure and dynamics. *In* *Biochemistry, 4th ed*, p263-290, W. H. Freeman and Company, New York, 1995.
- 22) Dyck WP, Werther JL, Rudick J, Janowitz HD. Electrolyte movement across canine antral and fundic gastric mucosa. *Gastroenterology* 56 : 488-495, 1969
- 23) Hirst BH. The gastric mucosal barrier. *In* SG Schultz, JG Forte, BB Rauner (eds), *Handbook of Physiology, Section 6, The Gastrointestinal System, Volume III, Salivary, Gastric, Pancreatic, and Hepatobiliary Secretion*, p279-308, Oxford University Press, New York, 1989
- 24) Tsukita S, Furuse M. Occludin and claudins in tight-junction strands: leading or supporting players?. *Trends Cell Biol* 9 : 268-273, 1999
- 25) Elashoff JD, Reedy TJ, Meyer JH. Analysis of gastric emptying data. *Gastroenterology* 83 : 1306-1312, 1982
- 26) Loo FD, Palmer DW, Soergel KH, Kalbfleisch JH, Wood CM. Gastric emptying in patients with diabetes mellitus. *Gastroenterology* 86 : 485-494, 1984
- 27) Hunt JN, Stubbs DF. The volume and energy content of meals as determinants of gastric emptying. *J Physiol* 245 : 209-225, 1975
- 28) Brener W, Hendrix TR, McHugh PR. Regulation of the gastric emptying of glucose. *Gastroenterology* 85 : 76-82, 1983
- 29) Lin HC, Doty JE, Reedy TJ, Meyer JH. Inhibition of gastric emptying by glucose depends on length of intestine exposed to nutrient. *Am J Physiol* 256 : G404-G411, 1989
- 30) Williams NS, Elashoff J, Meyer JH. Gastric emptying of liquids in normal subjects and patients with healed duodenal ulcer disease. *Dig Dis Sci* 31 : 943-952, 1986
- 31) Frohman LA, Ezdinli EZ, Javid R. Effect of vagotomy and vagal stimulation on insulin secretion. *Diabetes* 16 : 443-448, 1967
- 32) Kaneto A, Kosaka K, Nakao K. Effects of stimulation of the vagus nerve on insulin secretion. *Endocrinology* 80 : 530-536, 1967
- 33) Daniel PM, Henderson JR. The effect of vagal stimulation on plasma insulin and glucose levels in the baboon. *J Physiol (Lond)* 192 : 317-327, 1967
- 34) Woods S, Porte DJ. Neural control of the endocrine pancreas. *Physiol Rev* 54 : 596-619, 1974
- 35) Nijijima A. Afferent impulse discharges from glucoreceptors in the liver of the guinea pig. *Ann N Y Acad Sci* 157 : 690-700, 1969
- 36) Nijijima A. Glucose-sensitive afferent nerve fibres in the hepatic branch of the vagus nerve in the guinea-pig. *J Physiol (Lond)* 332 : 315-323, 1982
- 37) Nijijima A. Neural control of blood glucose level. *Jpn J Physiol* 36 : 827-841, 1986
- 38) Hevener AL, Bergman RN, Donovan CM. Portal vein afferents are critical for the sympathoadrenal response to

- hypoglycemia. *Diabetes* 49 : 8-12, 2000
- 39) Ouazzani TE, Mei N. Acido- et glucorecepteurs vagues de la région gastro-duodénale. *Exp Brain Res* 42 : 442-452, 1981
- 40) Mei N. Intestinal chemosensitivity. *Physiol Rev* 65 : 211-237, 1985
- 41) Mathis C, Moran TH, Schwartz GJ. Load-sensitive rat gastric vagal afferents encode volume but not gastric nutrients. *Am J Physiol* 274 : R280-R286, 1998
- 42) Singer MV. Neurohormonal control of pancreatic enzyme secretion in animals. *In* VL Go, JD Gardner, FR Brooks, E Lebenthal, EP DiMagno, GA Scheele (eds), *The Exocrine Pancreas: Biology, Pathobiology, and Diseases*, p315-331, Raven Press, New York, 1986
- 43) Andrews PLR, Grundy D, Scratcherd T. Vagal afferent discharge from mechanoreceptors in different regions of the ferret stomach. *J Physiol (Lond)* 298 : 513-524, 1980
- 44) Larsson L-I, Sundler F, Håkanson R. Immunohistochemical localization of human pancreatic polypeptide (HPP) to a population of islet cells. *Cell Tissue Res* 156 : 167-171, 1975
- 45) Adrian TE, Bloom SR, Bryant MG, Polak JM, Heity PH, Barnes AJ. Distribution and release of human pancreatic polypeptide. *Gut* 17 : 940-944, 1976
- 46) Schwartz TW, Rehfeld JF, Stadil F, Larson L-I, Chance RE, Moon N. Pancreatic-polypeptide response to food in duodenal-ulcer patients before and after vagotomy. *Lancet* 1 : 1102-1105, 1976
- 47) Schwartz TW, Holst JJ, Fahrenkrug J, Jensen SL, Nielsen OV, Rehfeld JF, Schaffalitzky OB, Stadil F. Vagal, cholinergic regulation of pancreatic polypeptide secretion. *J Clin Invest* 61 : 781-789, 1978
- 48) Floyd JC, Vinik AI. Pancreatic polypeptide. *In* SR Bloom, JM Polak (eds), *Gut Hormones*. 2 ed, p195-201, Churchill Livingstone, Edinburgh, 1981
- 49) Taylor IL, Feldman M, Richardson CT, Walsh JH. Gastric and cephalic stimulation of human pancreatic polypeptide release. *Gastroenterology* 75 : 432-437, 1978
- 50) Schwartz TW, Gröttinger U, Schön IM, Olbe L. Vagovagal stimulation of pancreatic-polypeptide secretion by graded distention of the gastric fundus and antrum in man. *Digestion* 19 : 307-314, 1979
- 51) Mei N. Vagal glucoreceptors in small intestine of the cat. *J Physiol (Lond)* 282 : 485-506, 1978
- 52) Mei N, Arlhac A, Boyer A. Nervous regulation of insulin release by the intestinal vagal glucoreceptors. *J Auton Nerv Syst* 4 : 351-363, 1981
- 53) Rizza RA, Mandarino LJ, Gerich JE. Dose-response characteristics for effects of insulin on production and utilization of glucose in man. *Am J Physiol* 240 : E630-639, 1981
- 54) DeFronzo RA, Ferrannini E, Hendler R, Felig P, Wahren J. Regulation of splanchnic and peripheral glucose uptake by insulin and hyperglycemia in man. *Diabetes* 32 : 35-45, 1983
- 55) Kleinbaum J, Shamoon H. Selective counterregulatory hormone responses after oral glucose in man. *J Clin Endocrinol Metab* 55 : 787-790, 1982
- 56) Tse TF, Clutter WE, Shah SD, Miller JP, Cryer PE. Neuroendocrine responses to glucose ingestion in man. Specificity, temporal relationships, and quantitative aspects. *J Clin Invest* 72 : 270-277, 1983
- 57) Tse TF, Clutter WE, Shah SD, Cryer PE. Mechanisms of postprandial glucose counterregulation in man. Physiologic roles of glucagon and epinephrine vis-a-vis insulin in the prevention of hypoglycemia late after glucose ingestion. *J Clin Invest* 72 : 278-286, 1983

Gastric Luminal Glucose Instillation Induces Glucose Flux Across the Fundus and Vagally-Mediated Insulin Secretion: a Novel Gastro Insular Axis. Shigeru Azuma Department of Internal Medicine(II), School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920-8640 — J. Juzen Med Soc., **109**, 412 — 423 (2000)

Key words gastro-insular axis, gastric vagal vagus, glucose flux across the fundus, the short gastric vein, dogs

Abstract

Upon meal ingestion, optimal insulin secretion is achieved by a variety of signals arising from various sites of the alimentary tract, in concert with absorbed nutrients, consisting of the cephalic and intestinal phases of insulin secretion. However, whether an appearance of nutrients into the gastric lumen exerts any effect on insulin secretion is still unknown. To address this issue, glucose solution was instilled into the pylorus-cannulated stomach via an orogastric tube in dogs anesthetized with sodium pentobarbital. Plasma glucose concentrations in the short gastric vein (SGV), the right gastroepiploic vein (GEV), and the femoral artery (FA) and insulin concentrations in the pancreatic vein (PV) and FA were measured simultaneously, in order to evaluate transgastric gradient of plasma glucose concentration across the fundus [SGV-FA; $TGG_{(SGV)}$] and to verify an occurrence of insulin secretion related to the $TGG_{(SGV)}$. When an intragastric instillation of 200 ml of 0% (distilled water), 5%, 10%, or 20% glucose solution was sequentially introduced for 30 min, $TGG_{(SGV)}$ turned negative to positive, showing an average incremental change from a base-line level of -0.34 mmol/l to -0.38 , -0.13 , 0.08 , and 2.50 , respectively; and plasma insulin level in PV also increased stepwise, showing an average of 101, 156, 189, and 293 % the base-line value, in two dogs respectively. When 300 ml of 10% glucose solution was instilled into the stomach for 12 min and followed by 48-min spontaneous drainage of the solution through the pyloric cannula ($n=5$), plasma glucose concentration in SGV started to increase at 5 min and reached a mean peak of 1.2-fold the basal level at 45 ~ 60 min ($P < 0.05$ or less vs. the basal value at 30, 45, and 60 min), whereas glucose levels in GEV and in FA did not change significantly throughout the experiment. $TGG_{(SGV)}$ increased significantly from a mean basal of -0.21 ± 0.06 mmol/l to a peak level of 0.74 ± 0.21 at 60 min ($P < 0.05$ or less at 30, 45 and 60 min). Plasma insulin levels in PV also increased significantly from a mean basal of 1457 ± 283 pmol/l to a mean peak of 2791 ± 446 at 45 min ($P < 0.05$ or less at 45 and 60 min), leaving insulin levels in FA unchanged. Intragastric instillation of control solution (1.8% saline) induced a slight but significant decrease of plasma glucose levels in FA, SGV, and GEV, without significant changes of plasma insulin levels in PV and FA ($n=5$). Moreover, the insulin amount secreted into PV designated as area under the curve significantly correlated to the maximal level of $TGG_{(SGV)}$ ($r=0.693$, $P < 0.05$). In selectively gastric vagotomized dogs ($n=5$), 10% glucose instillation provoked no significant changes of insulin levels in PV, despite a significant $TGG_{(SGV)}$ increase comparable to that in normal dogs. The present results indicate that, upon glucose instillation confined to the gastric lumen in dogs, 1) intraluminal glucose traverses the fundic, but not antral, wall, resulting in a rise of $TGG_{(SGV)}$; 2) insulin secretion occurs concomitantly upon the glucose traverse, correlating significantly with level of the venous / arterial glucose gradient across the fundus; and 3) the insulin secretion disappears by the selective gastric vagotomy. The results suggest the presence of a previously unknown, gastro-insular axis mediated by the vagus, providing a unique insight into the role of the stomach in postprandial glucose homeostasis.