ソマトスタチンの腹部内臓循環動態への影響－膵循環作働性の機序－

メタデータ	言語: Japanese
	出版者:
	公開日: 2017-10-04
	キーワード (Ja):
	キーワード (En):
	作成者: 瀬田, 孝
	メールアドレス:
	所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/7966

ソマトスタチンの腹部内臓循環動態への影響
－膵循環作働性の機序－

金沢大学医学部内科学第二講座（主任：竹田亮祐教授）
瀬　田　　孝

（昭和62年7月1日受付）

血中ソマトスタチンの殆んどは膵・消化管由来であり，その生理学的役割は消化管からの栄養素の血中移行の制御にあることが想定されている．また，薬理学的量のソマトスタチンの全身投与は腹部内臓血流量を減少させ，腹部内臓器官の機能に影響を与えることが知られている．そこで，著者はソマトスタチンが膵循環動態に及ぼす影響とその作用機序を明らかにする目的で本研究を行なった．ソマトスタチンは cyclic somatostatin-14 を 0.5％ウシ血清アルブミン含有生食水に溶解して使用した．ソマトスタチン注入はペントバルビタール麻酔犬にソマトスタチン 50 μg bolus（1 ml）注入に引き続き 5 μg/分（1 ml/分）10 分間持続注入する方法で実施した．膵静脈血流量測定は time-collection 法にて行なった．その結果，正常犬にソマトスタチンを門脈内あるいは大腿静脈内へ投与すると膵静脈血流量は夫々前値の 76％及び 74％へと有意に低下した．しかも，このソマトスタチンの膵静脈血流量低下作用は，膵静脈血中インスリン濃度及びグルカゴン濃度の減少に先行し，ソマトスタチン投与開始後 1 分以内に発現した．正常犬に同量のソマトスタチンを同様に膵動脈内に投与すると膵静脈血流量は投与開始 1 分以内に前値の 68％に有意に低下し 25 分までこの有意な血流量低下が持続した．予め，横隔膜レベルで両側の迷走神経を切断しておくと，ソマトスタチン投与により膵静脈血流量は僅か 8％しか低下せず，その程度は迷走神経切断犬の vehicle 投与時のそれと有意差はなく，正常犬のソマトスタチン投与時の膵静脈血流量低下に比し全時点で有意に小さい低下であった．硫酸アトロピン（30 μg/kg/10 分）の膵動脈内前投与後，同量のソマトスタチンを膵動脈内へ投与するとソマトスタチンの示す膵静脈血流量低下作用は影響を受けず発現するが，同量の硫酸アトロピンの大腿静脈内前投与後にソマトスタチンを膵動脈内へ投与した場合にはその膵静脈血流量低下作用は全く発現しなくなる．血液脳関門を通過しないムスカリン受容体遮断剤である塩酸ピレンゼピン（0.6 mg/kg/10 分）を膵動脈内あるいは大腿静脈内のいずれの経路へ前投与しても，ソマトスタチンの示す膵静脈血流量低下作用は影響を受けず発現する．という成績を得た．以上の結果より，ソマトスタチンは迷走神経機構との密接な関連のもとに膵循環動態に影響を及ぼし，その際には膵へ分布するコリン作働性節後線維の関与より，むしろ中枢神経系におけるムスカリン様コリン作働性機構との関連が強いことが示唆された．

Key words　somatostatin, pancreatic blood flow, vagal nerve

ソマトスタチン（somatostatin, somatotropin release inhibiting factor（SRIF））は 1973 年 Brazeau ら[1]により視床下部から抽出，分離，同定，合成された．当初，このアミノ酸 14 個から成るペプチドは成長ホルモン分泌抑制作用を示すことが注目された．しかし，その後間もなくソマトスタチンは視床下部のみならず，膵島，消化管，中枢神経，末梢神経，甲状腺，等の生体内に広く存在することが明らかにされた[2]．他方，ソマトスタチンの作用面について，下垂体機能では前述の成長ホルモン分泌抑制に加え，甲状

Abbreviations : IRG, immunoreactive glucagon ; IRI, immunoreactive insulin ; SRIF, somatotropin release inhibiting factor ; TSH, thyroid stimulating hormone ; VIP, vasoactive intestinal polypeptide ; 膵静脈，上膵十二指腸静脈; 迷切，迷走神経切断．

腺刺激ホルモン（TSH）分泌抑制などを，膵内分泌機能ではインスリン，グルカゴン分泌抑制を，消化管内分泌機能では多くの消化管ホルモン分泌に対する抑制作用を，さらに，消化管系外分泌機能及び運動機能では，胃酸，及びペプシン，膵液などの外分泌抑制に加え，胆嚢，胃，その他の消化管の運動抑制等の消化管系機能抑制を示すことが判明するに及びソマトスタチンは全身の種々のシステムに広汎に影響を与えることが明らかとなった[2]．

しかしながら，血中に存在するソマトスタチンはその殆んど全てが膵・消化管由来であることが知られる[2]と共に，循環ソマトスタチンの生理学的役割が注目され，その主たる役割は消化管からの栄養素の血中移行の制御にあることが想定されている．そして，このような仮説の根拠として，生理学的量のソマトスタチンを静脈内に注入すると，単糖類であるグルコース[3]，キシロース[4]の経口投与後の血中移行や，脂肪蛋白食後の血中中性脂肪の上昇を抑制すること[4)~8)]が挙げられる．さらに，血中ソマトスタチンを抗ソマトスタチン抗体の静脈内注入により受動免疫的に中和すると，経口投与時の栄養素の血中移行が促進される[9]ことなどもこの仮説を支持する成績である．

血中ソマトスタチンのこのようなnutrient homeostasisに果たす役割の機序は興味あるテーマである．著者はこの点に関し検討を加え教室のNakabayashiらと共にその一部を既に報告した[8]．その成績は薬理学的量のみならず生理学的量に近いソマトスタチンの門脈内及び大腿静脈内投与は，いずれの投与経路にても，イヌ胸管リンパ流量，リンパ中中性脂肪濃度，並びにリンパ中中性脂肪含有量（リンパ流量×中性脂肪濃度）を同様同程度に減少させることを明らかにした．一方，膵及び消化管から一旦門脈血中に放出されたソマトスタチンは主に肝で代謝され末梢血に反映されにくいことが知られている[10]．従って，前述の著者らの成績[8]では，ソマトスタチンを門脈内へ投与した場合にはそのソマトスタチンは肝で代謝されるにも拘らずソマトスタチンの示す胸管リンパ流量低下効果が減衰しないことを示し，一見矛盾している．この疑問点はさらに，横隔膜レベルでの迷走神経切断により，前述のソマトスタチンの腹部内臓リンパの循環動態への効果が消失する事実により一部解明された[8]．以上の一連の成績から，著者らは門脈領域由来のソマトスタチンが一旦門脈血中に放出されると，迷走神経機構との密接な関連のもとにnutrient homeostasisに関与することを示唆してきた．他方，教室では以前に，このような腹部内臓リンパ循環に加え，膵血行動態についてもソマトスタチンが影響を与えることを見出した[11]．即ち，ソマトスタチンをイヌ上膵十二指腸動脈に注入した際，速やかに膵静脈血流量の有意の減少が惹起され，この膵循環の変動が膵からのインスリン及びクルカゴンの放出動態にも影響を与える成績を報告した[11]．その後，近年になりヒト及び麻酔犬に種々の薬理学的量のソマトスタチンを末梢静脈より全身投与した際，腹部内臓循環血流量[3)12)]，肝血流量[13]，並びに門脈血流量[14)15)]が減少することが報告された．

そこで，著者はソマトスタチンの示すこれら腹部内臓血液リンパ循環動態への効果の作用機序を明らかにする目的で，膵循環動態を中心に本研究を行なった．その結果，ソマトスタチンは膵血流量を迅速且つ有意に低下させること，しかもこの効果は，膵血管系への直接作用より，むしろ迷走神経機構と密接に関連して発現すること，さらに，迷走神経のムスカリン様コリン作働性節後線維ではなく，むしろ中枢神経内のムスカリン様コリン作働性機構や迷走神経求心路を含む機構と関連していること，を明らかにしたので報告する．

対象及び方法

体重17～25 kgの雑種成犬を用い1夜（16～18時間）絶食後，ペントバルビタール30 mg/kg静脈麻酔下に開腹し，Kanazawaらの方法[16]にもとづく既報[11]のin situ上膵十二指腸動静脈循環システムを作製した．迷走神経切断（迷切）は前述の開腹下に胃を肛門側へ引き出し，横隔膜直下で同神経の腹側および背側枝を切断し実施した．神経切断の完全性は実験終了後剖検にて確認した．ソマトスタチンはcyclic somatostatin-14（Bachem Inc. 製 Calf. U.S.A.）を0.5%ウシ血清アルブミン含有生食水に溶解し，50 μg（1 ml）bolus注入に引き続く5 μg/分（1 ml/分）の10分間持続注入として門脈内，大腿静脈内，あるいは膵動脈内へ自動持続注入器を用いて投与した．なお，対照として同量の0.5%ウシ血清アルブミン含有生食水を同様に投与した．アトロピン前処置は硫酸アトロピン®（田辺製薬，大阪）30 μg/kgを10分間にわたって膵動脈内，あるいは大腿静脈内へ持続注入し実施した．ピレンゼピン前処置は塩酸ピレンゼピン（ガストロゼピン®，日本ベーリンガーインゲルハイム K.K.，兵庫県）を溶解液（citric acid・$1H_2O$ 5 mg, sodium monohydrogenphosphate・$2H_2O$ 40 mg, sodium chloride 46 mgを水10 mlに溶解）に0.6 mg/kg/10 mlの割合で溶解し，塩酸ピレンゼピンとして0.6 mg/kgを10分間にわたって膵動脈内，あるいは大腿静脈内へ持続注入して行なった．採血は上膵十二指腸静脈（膵静脈）及び大腿動脈より実施した．膵静脈血流量の測定は膵

静脈にての採血と同時にtime-collection法にて実施した．さらに，ソマトスタチン，アトロピン，並びにピレンゼピン投与前，中，後の心拍数及び腹部大動脈圧と門脈圧をそれぞれトランスデューサーTF-1125, LPU-0.1-350-IIを用いる日本光電社製ポリグラフシステムーRM-600を使用しモニターした．その結果，ペントバルビタール麻酔下の著者の実験においては，今回用いたソマトスタチン，アトロピン，ピレンゼピンのいずれの投与量，投与経路においても正常犬及び迷切犬の呼吸及び全身循環状態のパラメーターには有意の変動がないことを確認した．血漿グルコース濃度はグルコースオキシダーゼ法にて測定した．血中ホルモン測定はそれぞれ既報[17)18)]のラジオイムノアッセイ法によって実施した．既ち，血漿インスリン（IRI, immunoreactive insulin）はイヌ・インスリン標準品（Lot. No. H 7574, Dr. L. Hedingの好意による提供，Novo社，Copenhagen, Denmark）を用い，B/F分離はdextran-coated charcoal法[17)]によった．血漿膵グルカゴン（IRG, immunoreactive glucagon）の測定には抗体30 K（Dr.R.H. Ungerの好意による提供，Texas大学，U.S.A.）を用いた[18)]．成績はmean±SEMで表わし，推計学的処理はpairedまたはunpaired two sample t-testによった．

成　　績

I．正常犬及び迷切犬における，膵動脈内，大腿静脈内，門脈内，vehicle注入時の膵静脈血流量，膵ホルモン濃度，及び血糖値の変動

図1左に示す如く，対照実験としてvehicleを膵動脈内に1 ml bolus注入に引き続き1 ml/分の速度で10分間にわたり注入した（n=3）．膵静脈血流量は－3，－2，－1分の3点の前値平均19.5±4.2 ml/分よりvehicle注入中及び注入後も有意の変動を示さなかった．膵静脈血，大腿動脈血におけるIRI濃度の前値平均はそれぞれ290±14，19±2 μU/mlであり，IRG濃度の前値平均はそれぞれ315±20，126±27 pg/mlであった．これらホルモンの膵静脈血と大腿動脈血における濃度及び両者の間に存在する濃度較差は，vehicle注入前，中，後のいずれの時点においても有意の変動を示さなかった．なお，大腿動脈血グルコース濃度もvehicle注入前，中，後において有意の変動を示さなかった．同様に図1右に示す迷切犬においてもvehicle注入時前述の項目に有意の変動を認めなかった（n=3）．また，図には示さなかったがvehicleを同様に正常犬の大腿静脈内，あるいは門脈内に注入した際も（各n=5）膵静脈血流量，IRI及びIRG濃度，血糖値，には有意の変動を認めなかった．

II．正常犬におけるソマトスタチン投与時の膵静脈血流量，膵ホルモン濃度，血糖値の変動

1．ソマトスタチン（50 μg bolus＋5 μg/分・10分間）門脈内投与時の変動

図2左に示す如く，ソマトスタチン50 μg bolus注入に引き続く5 μg/分・10分間の門脈内投与により，膵静脈血流量は前値平均16.7±2.1 ml/分よりソマトスタチン投与開始1分後には13.3±2.0 ml/分へと有意に低下し3分後には12.7±1.7 ml/分と前値の76%に及ぶ最低値に達し，投与中7.5分まで有意な低値を持続し，投与中止後軽度回復傾向を認めたが前値には復さなかった．IRI濃度は，膵静脈血にて前値平均386±38 μU/mlよりソマトスタチン投与開始2分後に198±24 μU/mlへと有意に低下し，10分後には最低値38±16 μU/mlに達し投与中止後上昇し，30分には前値に復した．一方，大腿動脈血中IRI濃度は，前値平均24.2±3.4 μU/mlよりソマトスタチン投与開始3分後より有意に低下し，10分後には最低値10.2±2.2 μU/mlに達し，ソマトスタチン投与中止後上昇し，30分には前値に復した．IRG濃度は，膵静脈血にて前値平均398±28 pg/mlよりソマトスタチン投与開始2分後には201±16 pg/mlへと有意な低下を認め，10分後には144±16 pg/mlへと最低値に達し，ソマトスタチン投与中止後上昇を始め25分には前値よりも高値を示した．一方，大腿動脈血中IRG濃度は，前値平均136±18 pg/mlよりソマトスタチン投与開始4分後より有意に低下し10分後には最低値86±6 pg/mlに達し，投与中止後上昇し25分にて142±20 pg/mlと前値に復した．大腿動脈血血糖値はソマトスタチン投与前値平均89±4 mg/dlであったが，ソマトスタチン投与中，投与中止後のいずれの時点においても有意の変動を示さなかった．

2．ソマトスタチン（50 μg bolus＋5 μg/分・10分間）大腿静脈内投与時の変動

図2右に示す如く，ソマトスタチン50 μg bolus注入に引き続く5 μg/分・10分間の大腿静脈内投与により，膵静脈血流量は前値平均17.0±3.0 ml/分よりソマトスタチン投与開始1分後に12.5±2.3 ml/分へと前値の73.5%に有意に低下し，10分後には13.3±2.8 ml/分と前値の78.2%の血流量となり投与中止後軽度回復傾向を認めた．膵静脈血，大腿動脈血におけるIRI濃度及びIRG濃度，並びに大腿動脈血血糖値はソマトスタチンを門脈内へ注入した場合と同様同程度の変動を示した．以上，1，2，の成績は，ソマトスタチンを門脈内，大腿静脈内に投与した際，膵静脈における膵ホルモン濃度低下に先行する膵静脈血流量低下が惹起されることを示し，また，ソマトスタチンによる膵

静脈血流量の低下の度合は門脈内あるいは大腿静脈内のいずれの投与経路にてもほぼ等しいことを示している．

3．ソマトスタチン（50 μg bolus＋5 μg/分・10分間）膵動脈内投与時の変動

図3左に示す如く，ソマトスタチン50 μg bolus注入に引き続く5 μg/分・10分間の膵動脈内投与により，膵静脈血流量は前値平均22.2±3.4 ml/分よりソマトスタチン投与開始1分後に15.1±2.4 ml/分と前値の68%に有意に低下し，投与中止後も15分間この有意な低下を持続した．膵静脈血，大腿動脈血におけるIRI濃度及びIRG濃度は同量のソマトスタチンを門脈内あるいは大腿静脈内へ投与した場合と異なり，投与開始1分後に既に有意な低下を生じた．大腿動脈血血糖値はソマトスタチン投与前，中，後のいずれの時点でも有意の変動を示さなかった．

Ⅲ．ソマトスタチン投与時の膵静脈血流量，及び膵ホルモンの変動に与える迷走神経切断の影響

前述の成績より，ソマトスタチンの示す素早い膵静脈血流量低下作用の発現機序としてソマトスタチンの膵血管への直接作用以外に別の介在機構が存在する可能性が考えられたので，このソマトスタチンの膵静脈

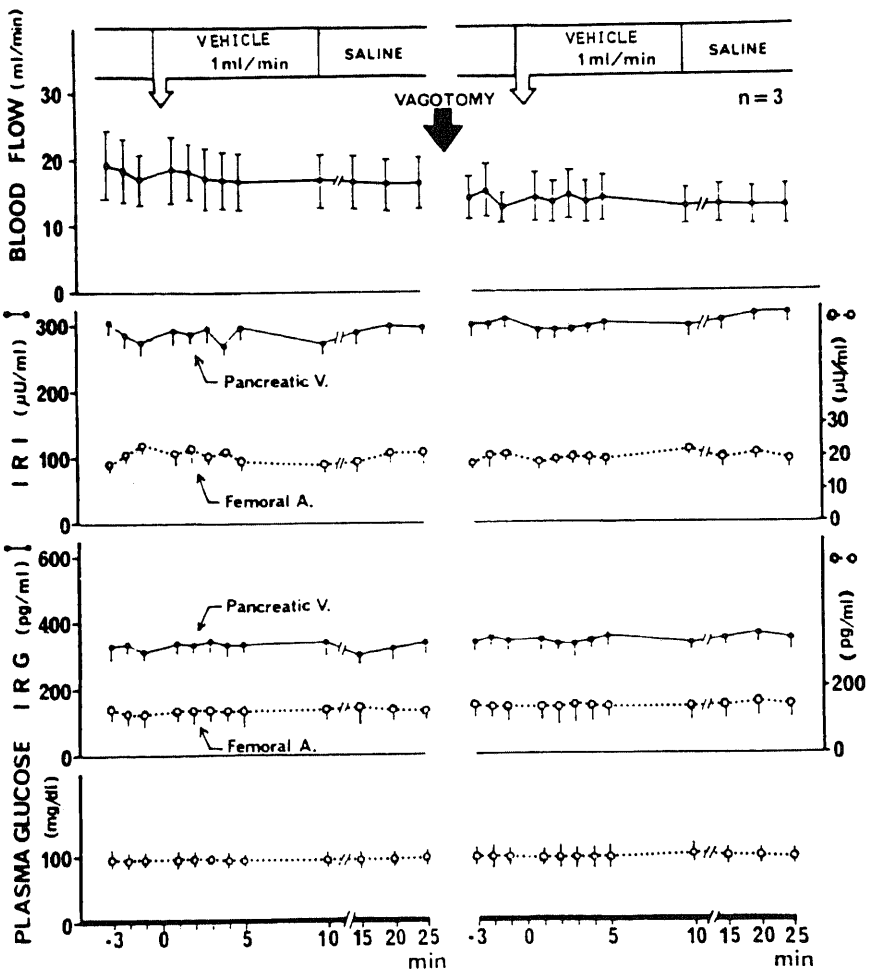

Fig. 1. Effect of vehicle infusion (1 ml bolus, followed by 1 ml/min for 10 min) into the pancreatic artery on the pancreatic venous blood flow, and concentrations of IRI, IRG, and glucose in normal (left panel) and vagotomized (right panel) dogs. Each point with the vertical bar represents the mean±SEM. Concentrations of IRI and IRG of the pancreatic venous blood are shown by solid lines, and those of the femoral artery are shown by broken lines.

血流量低下作用に迷走神経機構が関与するか否かを検討する目的で迷走神経切断術を施行して同様の実験を行なった.

1．迷切犬におけるソマトスタチン（50 μg bolus＋5 μg/分・10 分間）膵動脈内投与時の変動

図3右に示す如く，迷切後にソマトスタチン 50 μg bolus 注入に引き続く 5 μg/分・10 分間の膵動脈内投与により，膵静脈血流量は前値平均 16.6±1.5 ml/分よりソマトスタチン投与開始 3 分後に 15.3±1.5 ml/分へと前値の 92.2%に有意ではあるが僅かな低下を示し，投与中止後 25 分まで有意の低値を持続した．膵静脈血，大腿動脈血の IRI 及び IRG 濃度，並びに大腿動脈血血糖値は迷切前のソマトスタチン投与時の変動と同様同程度であった．

2．正常犬，迷切犬におけるソマトスタチンによる膵静脈血流量低下度の検討

前述の I，II-3., III-1., で示した正常犬と迷切犬におけるソマトスタチンまたは vehicle の膵動脈内投与時

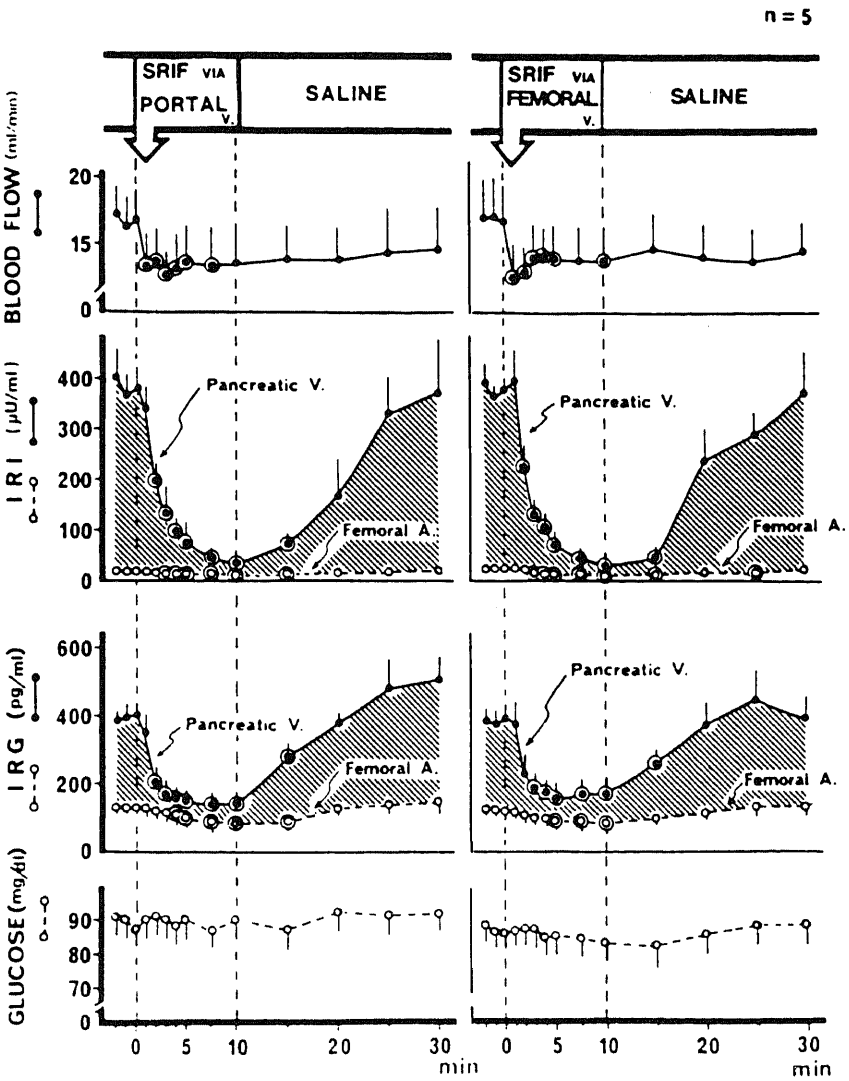

Fig. 2. Effect of somatostatin (SRIF) infusion (50 μg bolus, followed by 5 μg/min for 10 min) into the portal vein (left panel) or the femoral one (right panel) on the pancreatic venous blood flow, and concentrations of IRI, IRG, and glucose in normal dogs. Each value with the vertical bar represents the mean±SEM. Circled points represent significant differences from mean basal values ($p<0.05$).

の膵静脈血流量低下度を，それぞれの投与前値からの百分率で表わし比較検討した．即ち，図4左に示す如く，正常犬における vehicle 投与時の膵静脈血流量は有意の変動を示さないのに対し，ソマトスタチン投与時の膵静脈血流量は前値を 100%とした場合，ソマトスタチン投与開始1分後に前値の 68%に低下し，25分まで有意な低下を持続した．そして，その全ての時点で vehicle 投与時の膵静脈血流量と比較して有意な低下を示した．一方，図4右に示す迷切犬における vehicle 投与時の膵静脈血流量は有意の変動を示さず，ソマトスタチン投与前膵静脈血流量を 100%とした場合，ソマトスタチン投与開始3分後には前値の 92%と有意ではあるが僅かな低下を生じ投与中止後もこの僅かな低下が持続した．しかし，ソマトスタチン投与時と vehicle 投与時の膵静脈血流量とを比較すると，ソマトスタチン投与開始3分後においてのみ両者間に有意の差を認めたが，それ以外の時点では両者の血流量低下度には有意差は認められなかった．以上，ソマトスタチンの膵局所投与時の膵静脈血流量低下は迷走神経機構の存在と密接に関連することが示唆され

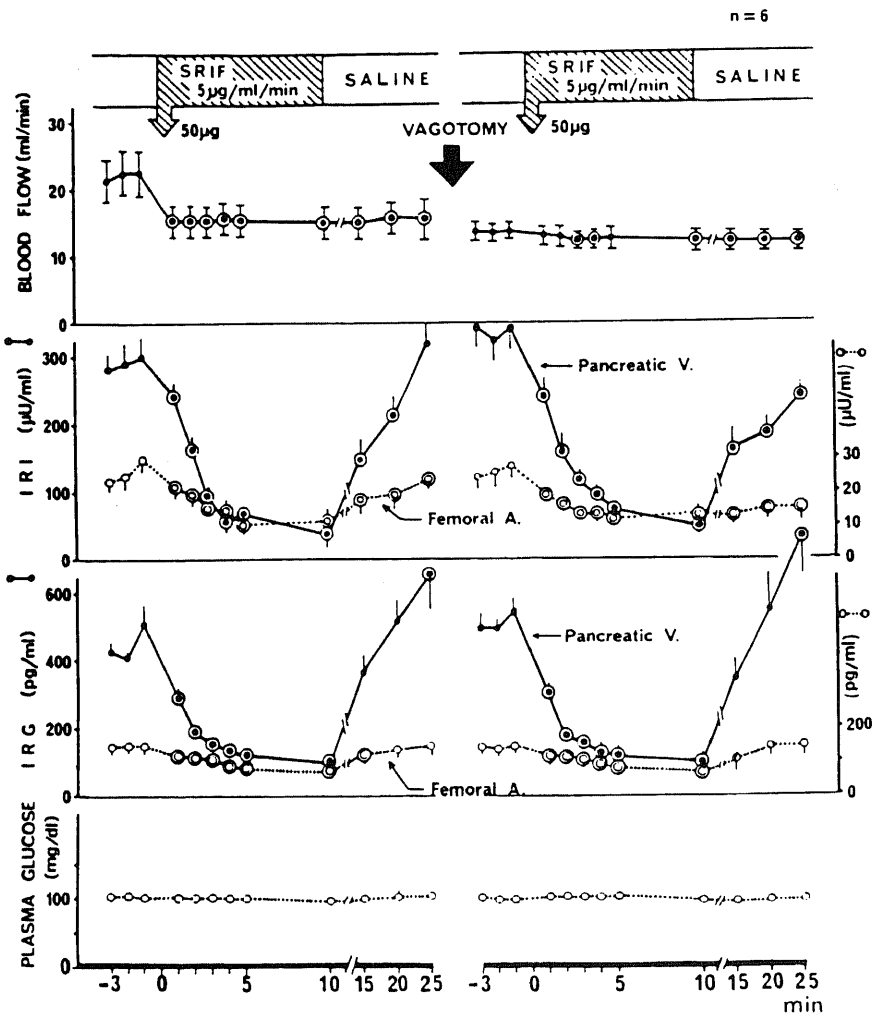

Fig. 3. Effect of somatostatin (SRIF) infusion (50 μg bolus, followed by 5 μg/min for 10 min) into the pancreatic artery on the pancreatic venous blood flow, and concentrations of IRI, IRG, and glucose in normal (left panel) and vagotomized (right panel) dogs. Each value with the vertical bar represents the mean±SEM. Circled points represent significant differences from mean basal values ($p<0.05$).

た．

IV．ソマトスタチン投与時の膵静脈血流量の変動におけるコリン作働性機構の関与についての検討

1．アトロピン前処置の影響

前述の如く，ソマトスタチンの膵静脈血流量低下作用は予め行なわれた迷切により著しく減弱される成績を得た．そこで，ソマトスタチンの膵静脈血流量低下作用が迷走神経のムスカリン様コリン作働性節後線維を介して発現するか否かを検討する目的で，ムスカリン受容体遮断剤である硫酸アトロピンを用いて実験を行なった．なお，硫酸アトロピンの投与量は 30 μg/kg としたが，この量は迷走神経電気刺激時の膵内分泌反応及び膵血流量の変動を完全にブロックすることが知られている量である[19]．

1）硫酸アトロピン膵動脈内前注入後の vehicle 膵動脈内投与時の膵静脈血流量変動

図には示さなかったが，硫酸アトロピン 30 μg/kg を 10 分間にわたり膵動脈内へ投与した場合，硫酸アトロピン投与前の膵静脈血流量は 15.1±2.5 ml/分より硫酸アトロピン投与終了直後には 15.3±2.8 ml/分と有意の変動を示さなかった．この硫酸アトロピン前処置後に前述の如く vehicle の膵動脈内投与を行なったが，やはり膵静脈血流量は有意の変動を示さなかった．この際の膵静脈血，大腿動脈血の IRI 濃度は，硫酸アトロピンを前処置しない場合の vehicle 投与時のそれと同様に，有意の変動を示さなかった．一方，膵静脈血の IRG 濃度は硫酸アトロピン前処置後の vehicle 投与中，有意ではないが軽度の上昇傾向を示した．大腿動脈血の IRG 濃度は不変であった．また，大腿動脈血血糖値も有意な変動を示さなかった．

2）硫酸アトロピン膵動脈内前注入後のソマトスタチン膵動脈内投与時の膵静脈血流量変動

図 5 左に示す如く，硫酸アトロピン 30 μg/kg を 10 分間にわたって膵動脈内へ投与し膵を atropinize した後にソマトスタチン 50 μg bolus 注入に引き続く 5 μg/分・10 分間の膵動脈内投与を行なった．その結果，膵静脈血流量はソマトスタチン投与開始 1 分後に前値の 65.8%に有意に低下し，5 分後には 76.5%，10 分後には 69.8%となり，その後 30 分まで有意な低値が持続した．そして，前述の硫酸アトロピン膵動脈内前処置後の vehicle 投与時の膵静脈血流量に比し，ソマトスタチン投与開始後全ての時点で有意に大きい血流量低下が認められた．

3）硫酸アトロピン大腿静脈内前注入後のソマトスタチン膵動脈内投与時の膵静脈血流量変動

図 5 右に示す如く，硫酸アトロピン 30 μg/kg を 10 分間にわたり大腿静脈内に投与し全身を atropinize した後，ソマトスタチン 50 μg bolus 注入に引き続く 5 μg/分・10 分間の膵動脈内投与を行なった．このソマトスタチン投与開始 1 分後には膵静脈血流量は前値の

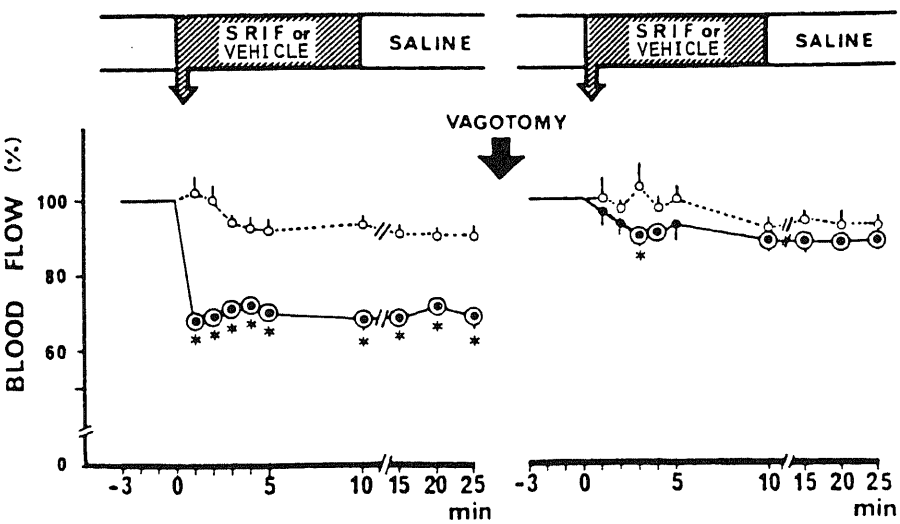

Fig. 4. Effect of intrapancreatic somatostatin (SRIF, solid lines) or vehicle (broken lines) infusion on percent changes of pancreatic venous blood flow in normal (left panel) and vagotomized (right panel) dogs. Each value with the vertical bar represents the mean±SEM. Circled points represent significant differences from mean basal values ($p<0.05$). The asterisks represent significant differences from values of vehicle infusion ($p<0.05$).

85%に低下したが有意ではなく，3分後には前値の97.2%にもどり，10分後には91.8%となり，その後30分までは有意な低下は示さなかった．また，硫酸アトロピン30 μg/kgの大腿静脈内前処置後vehicleを膵動脈内投与した際の膵静脈血流量変動との間にも各時点において有意差を認めなかった．以上，このアトロピン全身投与時のソマトスタチンによる膵血流量変動は，アトロピン膵局所投与時のそれに比し，ソマトスタチン投与後の全時点で有意に小さかった．なお，アトロピン膵局所投与後ソマトスタチン膵動脈内投与時の膵静脈血及び大腿動脈血のIRI濃度，IRG濃度，並びに大腿動脈血血糖値の変動と，アトロピン全身投与後ソマトスタチン投与時のそれらの変動とを比較すると，アトロピン全身投与時の方が，ソマトスタチンによる膵静脈血及び大腿動脈血のIRG濃度の低下度が小さかった．それ以外は両者とも，正常犬にソマトスタチンを膵動脈内投与した際と同様同程度の変動を示した．

2．ピレンゼピン前処置の影響

前述の迷走神経切断前処置と硫酸アトロピン前処置の実験成績より，迷切時と硫酸アトロピン全身投与時にのみ，ソマトスタチンによる膵静脈血流量低下作用は修飾を受け，硫酸アトロピン膵局所投与時には影響を受けず発現することが明らかとなった．一方，硫酸アトロピンは全身投与された場合，血液脳関門(Blood Brain Barrier)を通過することが知られている[20]ので，全身投与された硫酸アトロピンは中枢神経系のムスカリン受容体をも遮断し得る．そこで，ソマトスタチンの膵静脈血流量低下作用は中枢神経系のムスカリン受容体機構に関連して発現するか否かを検討する目的で，血液脳関門を通過しないムスカリン受容体遮断剤である塩酸ピレンゼピン[21]を用いて実験を行なった．

1）塩酸ピレンゼピンの大腿静脈内または膵動脈内前注入後のvehicle膵動脈内投与時の膵静脈血流量変動

図には示さなかったが，塩酸ピレンゼピン0.6 mg/kgを10分間にわたって大腿静脈内に注入すると膵静脈血流量は変化せず，引き続きvehicleを膵動脈内に投与すると，膵静脈血流量は投与開始前値平均16.2±3.1 ml/分より投与中も有意の変動を示さなかった．また，同様に塩酸ピレンゼピンを膵動脈内へ注入後にvehicleを投与しても膵静脈血流量は不変であった．なお，ピレンゼピン，vehicleのいずれの投与によっても膵静脈血，大腿動脈血におけるIRI濃度及びIRG濃

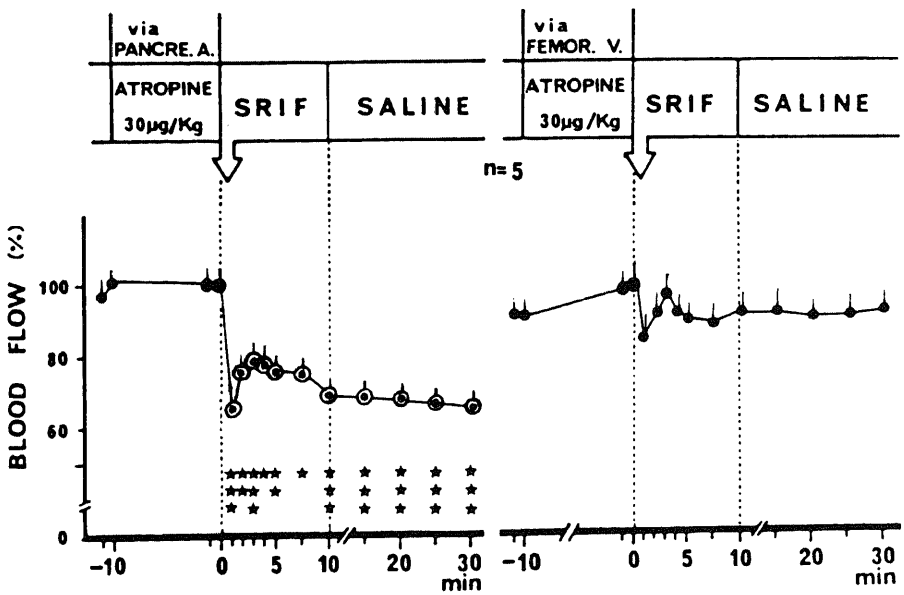

Fig. 5. Effect of atropine sulfate infusion (30 μg/kg for 10 min) into the pancreatic artery (left panel) or the femoral vein (right panel) on somatostatin (SRIF)-induced changes of canine pancreatic venous blood flow. Each value with the vertical bar represents the mean±SEM. Circled points represent significant differences from mean values at -1 and 0 min ($p<0.05$). The asterisks represent significant differences from values of the femoral vein infusion (★, $p<0.01$; ★★, $p<0.005$; ★★★, $p<0.001$).

度並びに大腿動脈血血糖値にも有意な変動は認められなかった．

2）塩酸ピレンゼピン膵動脈内前注入後のソマトスタチン膵動脈内投与時の膵静脈血流量変動

図6左に示す如く，塩酸ピレンゼピン0.6 mg/kgを10分間にわたり膵動脈内前注入後，ソマトスタチン50 μg bolus注入に引き続く5 μg/分・10分間の膵動脈内投与を行なうと，ソマトスタチン投与直前の膵静脈血流量を100%とした場合，膵静脈血流量はソマトスタチン投与開始1分後に前値の74.8%へと有意に低下し，10分後には79.8%となり，25分までこの有意な低値を持続した．そして，前述の塩酸ピレンゼピン膵動脈内前注入後のvehicle投与時の膵静脈血流量に比し，ソマトスタチン投与開始25分後までの全時点で有意に大きい血流量低下が認められた．

3）塩酸ピレンゼピン大腿静脈内前注入後のソマトスタチン膵動脈内投与時の膵静脈血流量変動

図6右に示す如く，塩酸ピレンゼピン0.6 mg/kgを10分間にわたり大腿静脈内へ注入後，前述量のソマトスタチンを膵動脈内へ投与すると，膵静脈血流量はソマトスタチン投与直前の平均値を100%とした場合，ソマトスタチン投与開始1分後に前値の73.5%へと有意に低下し，10分後には78.6%となり以後30分まで有意の低値を持続した．そして，前述の塩酸ピレンゼピン大腿静脈内前処置後のvehicle投与時の膵静脈血流量に比し，ソマトスタチン投与開始後全ての時点で有意に大きい血流量低下が認められた．なお，塩酸ピレンゼピンの膵動脈内前注入あるいは大腿静脈内前注入のいずれの場合も，ソマトスタチン投与後の膵静脈血，大腿動脈血のIRI濃度及びIRG濃度の変動の程度には差はなかった．また，大腿動脈血血糖値は有意の変動を示さなかった．以上の成績は，ピレンゼピンの膵局所，全身いずれの前処置によってもソマトスタチン膵局所投与時の膵静脈血流量低下は修飾を受けず発現することを示すものである．

考　　察

本実験の成績は，第1に薬理学的量（50 μg bolus＋5 μg/分・10分間）のソマトスタチンの門脈内あるいは大腿静脈内投与は，膵静脈血中IRI, IRG濃度減少に先行する有意かつ速やかな膵静脈血流量減少を惹起する．しかもその際に，投与経路別によるソマトスタチンの肝通過の有無に拘らず，ほぼ同様同程度のソマトスタチンによる膵静脈血流量低下効果が発現する．第2に同量のソマトスタチンを膵動脈内に投与すると，膵静脈血流量は有意かつ速やかに減少する．第3にこ

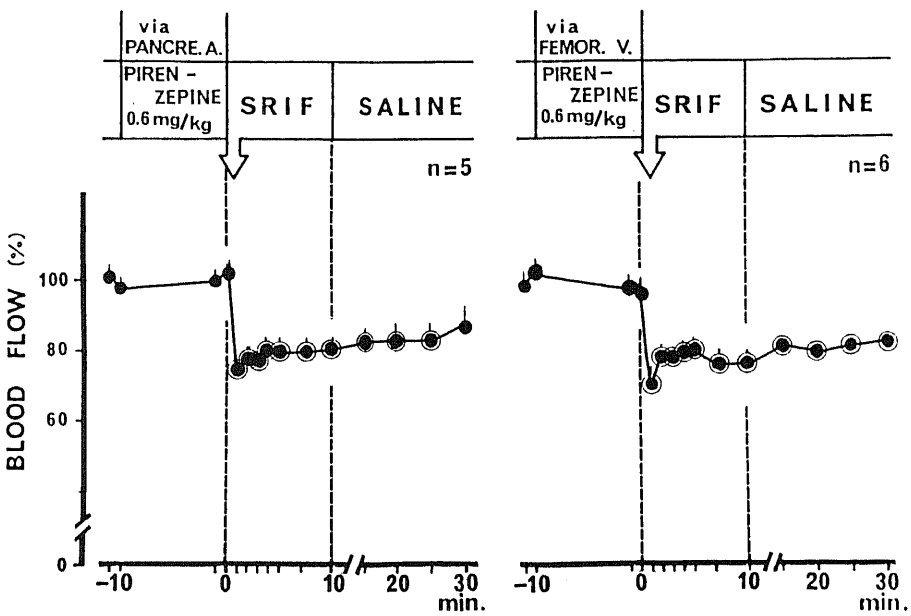

Fig. 6. Effect of pirenzepine infusion (0.6 mg/kg for 10 min) into the pencreatic artery (left panel) or the femoral vein (right panel) on somatostatin (SRIF)-induced changes of canine pancreatic venous blood flow. Each point with the vertical bar represents the mean±SEM. Circled points represent significant differences from mean values at -1 and 0 min ($p<0.05$).

のソマトスタチンの示す膵静脈血流量低下作用は，予め横隔膜レベルで両側の迷走神経幹を切断しておくと殆んど発現しなくなる．第4にソマトスタチンの膵動脈内投与による膵静脈血流量低下作用は，予め硫酸アトロピン（30 μg/kg）の膵動脈を介する膵局所投与を行なっても，影響を受けずに発現するが，同量の硫酸アトロピンを大腿静脈を介して予め全身投与しておくと殆んど発現しなくなる．第5に血液脳関門を通過しない塩酸ピレンゼピン0.6 mg/kgを予め膵局所または全身に投与しても，ソマトスタチンによる膵静脈血流量低下作用は影響を受けずに発現する．と要約される．従って，以上の成績はソマトスタチンの膵循環に与える効果は主に迷走神経機構の存在下に発揮されることを示唆する．

膵血流量の指標として，著者の実験系ではイヌ上膵十二指腸静脈における血流量を用いた．しかし，解剖学的にはこの静脈には膵十二指腸部と十二指腸の両者からの血流が混入する．そこで著者は，腸甘子にて十二指腸からの血流を除外しての実験も行なったが，ソマトスタチンによる膵血流量の変動は前述の一連の成績と全く同様のパターンを示した．（成績は省略）．従って，今回の著者の用いたシステムは膵自体の血流量変化を十分に反映しているものと考えられる．

これらのソマトスタチン投与実験における膵血流量低下の機序については，種々の観点からの考察が可能である．第1に，ソマトスタチンの示す，種々の投与経路による一連の膵循環動態への効果は，ソマトスタチンが全身循環へ影響を与えた結果として生じたか否かが問題となる．この点，著者の実験システムでは，ソマトスタチン注入前，中，後で体温及び呼吸は一定に維持されており，さらに，腹部大動脈圧，門脈圧，心拍数もモニター上有意の変動を示さないことを確認した．従って，本実験系においてはソマトスタチンが全身呼吸循環動態を変動させて膵血流量に影響を与えた可能性は支持されない．第2に，ソマトスタチンの膵血管平滑筋に対する直接効果の観点から，前述の著者の成績が説明可能か否かについては，慎重でなければならない．末梢静脈から投与されたソマトスタチンが，用量－反応性に内臓血流量を低下させること[12]が知られており，このことは一見ソマトスタチンの血管壁への直接作用を示唆する．しかしながら，今回の成績で迷走神経切断状態ではソマトスタチンの膵血流量低下作用は僅かに発現するとはいえ，殆んど消失すること，さらに，著者らの検討で腸間膜静脈血流量についても同様に迷走神経切断状態でソマトスタチンの血流量低下効果が発現しなくなること[22]は，いずれもソマトスタチンの血管平滑筋直接効果のみでは説明できない現象であると考えられる．さらにまた，肝がソマトスタチンの主要代謝臓器であり，門脈内ソマトスタチン濃度変化が末梢静脈血濃度に殆んど反映されないことが知られている[10]．ところが，著者らの先に報告した生理学的量のソマトスタチンの示す胸管リンパ流量減少効果発現においても，ソマトスタチンの門脈内，大腿静脈内いずれの投与経路を用いても，その効果発現は同様同程度であった[8]．しかも，この現象においても迷走神経機構の存在が必要であることが明らかにされた[8]．従って，一連の著者らの成績はソマトスタチンの腹部内臓循環やリンパ循環への効果発現には，いずれも迷走神経機構が密接に関連していることを示している．この事実は，やはり血管やリンパ管自体へのソマトスタチンの直接作用が主要な要因ではないことを示唆する成績と考えられる．第3の観点として，動脈系を介して膵に到達したソマトスタチンが迷走神経に関連する neurotransmitters または，neuromodulators に影響を与え，前述の著者の成績を惹起したか否かは興味深い．この点に関しては以下の2つのことが考えられる．そのひとつは，アセチルコリンは強力な膵血流量増加作用を有し[23]，その作用はアトロピンで阻止されることが知られている[23]．著者の硫酸アトロピン30 μg/kg/10分または，塩酸ピレンゼピン0.6 mg/kg/10分を膵動脈内に投与した実験では，それぞれ投与前後で膵血流量の有意の変動を認めなかった．しかも，今回著者が膵局所に用いた硫酸アトロピン量は迷走神経電気刺激時の膵内分泌反応及び膵血流量の変動を完全にブロックすることが知られている量である[19]．また，塩酸ピレンゼピンの投与量に関して，近年ムスカリン受容体には subtype があることが明らかにされ[24]，末梢自律神経系におけるムスカリン受容体はその殆んどがピレンゼピンと高親和性を有することが知られている[25]．この高親和性受容体におけるピレンゼピンのムスカリン受容体遮断作用は等モルのアトロピンの約1/10であることが知られている[25]ので，著者はモル比で硫酸アトロピンの12.5倍に相当する量の塩酸ピレンゼピン0.6 mg/kgを用いた．従って，この塩酸ピレンゼピンの投与量は前述の硫酸アトロピン投与量（30 μg/kg）に匹敵するものであると考えられる．これらの点から少なくとも著者の実験条件下では，内因性アセチルコリンのムスカリン様作用が基礎状態での膵循環動態に大きく関与していたとは考えにくい．他方，アトロピンの作用部位の観点からも，硫酸アトロピンをウサギの門脈内へ注入した場合には，硫酸アトロピンは門脈壁や肝内類洞壁に吸着されるために全身循環へ出現するのが遅延することが報告されている[26]．従って，著者の実験において硫酸アトロピンの膵動脈内投

与により実験時間中は膵局所，門脈，及び肝のみがatropinizeされたことになると考えられる．一方，ソマトスタチンは腸管壁において内因性アセチルコリン放出に影響を与えることが知られている[27]が，もし，同様の現象が膵局所で認められたとしても，前述量の硫酸アトロピンを膵局所ではなく全身投与した際にのみ，ソマトスタチンの膵血流量減少効果が消失することの説明ができない．従って，ソマトスタチンが膵局所における迷走神経のムスカリン様コリン作働性節後線維を介して膵血流に影響を与えることは否定的と思われる．次に，膵に存在する血管作働性ペプチドとしてのvasoactive intestinal polypeptide（VIP）と今回の著者の成績との関連が注目される．VIPは種々の臓器における血管拡張作用を有することが知られ[28]，事実，VIPは迷走神経[29][30]や膵内神経組織[31]に存在することが報告されている．さらに，ソマトスタチンは神経組織からのVIP放出を抑制することが知られている[32]

今回著者は一連の実験において残念ながら，膵静脈血中VIP濃度の変動について検討しなかったが，著者の成績の中でソマトスタチン膵局所投与時の膵血流量減少をVIPの観点から説明することは可能である．しかしながら，今日なお，膵血流がVIPによって支配されているという根拠は乏しい現状である[33]．さらに，前述の如く硫酸アトロピンの全身投与のみがソマトスタチンによる膵血流量低下効果を阻止する事実は，著者の成績におけるVIPの関与を全面的には支持しないと思われる．以上の3点以外の如何なる機序でソマトスタチンが膵血流量に影響を与えるかに興味が持たれるが，著者は現時点では以下に述べる可能性を想定している．第1点としては，前述の如くソマトスタチンが示す膵血流量低下効果は，硫酸アトロピンの膵局所前処置では影響を受けず，同量の硫酸アトロピンの全身投与による前処置により発現しなくなる．この点に関し，硫酸アトロピンはイヌやネコにおいて血液脳関門を通過すること[20]，さらに，塩酸ピレンゼピンは血液脳関門を通過しないこと[21]が知られている．そして，著者の成績において，塩酸ピレンゼピンは膵局所，全身いずれの投与においてもソマトスタチンによる膵血流量低下効果発現に影響を与えなかった．これらの事実は，ソマトスタチンが膵血流に影響を与える際に，中枢神経系において心血管コントロールに関与するmuscarinic cholinergic system[34]と密接に関係していることを想定させる．そして，血中ソマトスタチンが中枢神経系に直接作用する際には，血液脳関門の存在が極めて少ない，所謂circumventricular organs[35]を介して作用する可能性が考えられる．第2点としては，前述のような血中ソマトスタチンの中枢神経直接作用の可能性に加え，末梢とりわけ「門脈領域」からのソマトスタチンによる中枢神経系への求心性入力について教室のNakabayashiらは以下の如き新知見[36]を得ている．即ち，ラットにおいて生理学的量に近いソマトスタチンを門脈内に注入すると迷走神経肝臓枝の求心性電気活動が増加することと，さらに，肝内門脈壁にソマトスタチンを特異的に結合する求心性神経終末機構を内蔵する小体が存在することである．この事実は門脈血中ソマトスタチンという液性情報が，このような機構を介し，迷走神経系求心情報に変換され，中枢神経系への入力となる可能性を示唆する．従って，このような機構の存在は，著者の実験成績におけるソマトスタチンの門脈内及び膵動脈内投与時の成績が迷走神経機構に密接に関連する事実によく対応するものと考えられる．第3点として，前述の如き血中ソマトスタチンによる迷走神経求心路－中枢神経系への影響に加え，最近になり教室のNakabayashiらは，遠心路についても検討し以下のような成績を得ている（未発表成績）．即ち，迷走神経肝臓枝を選択的に切断したラットに薬理学的及び生理学的量のソマトスタチンを末梢静脈より全身投与すると，迷走神経腹腔枝の遠心性電気活動の減少と，交感神経系の腹腔神経膵枝及び腸間膜枝の遠心性電気活動の増加が，同時におこることを見出している．この事実もまた，前述のソマトスタチンの中枢神経系直接作用の可能性も含め，著者の成績よく説明するものと考えられる，さらに，このことは従来からの教室の胸管リンパ流量及び腸間膜血流量へのソマトスタチンの効果に関する成績とも関連深いものと考えられる．よって以上の事実から，著者は現時点で，ソマトスタチンの末梢静脈内，門脈内，膵動脈内のいずれの投与経路においても認められるソマトスタチンが示す膵血流量減少効果の発現には，前述のいずれか，または，全ての機構が関与する可能性が強いものと想定している．最後に，著者の今回行なった薬理学的量のソマトスタチンを用いた実験より得られた成績から，直ちに膵及び消化管から門脈血中に放出されたソマトスタチンの生理学的意義に言及することは出来ないものの，少なくとも一連の実験成績は，血中に存在するソマトスタチンが膵や腹部内臓循環動態に影響を与え，nutrient homeostasisに関与する際の機序の一端を明らかにしたものと考えたい．

結　　論

血中ソマトスタチンが膵循環動態に及ぼす影響とその作用機序につき検討し以下の成績を得た．

1．正常麻酔犬にソマトスタチン50 μg bolus注入に引き続く5 μg/分・10分間の門脈内，大腿静脈内，

膵動脈内投与を行なうと，いずれの投与経路でも有意かつ速やかな膵静脈血流量低下が発現する．

2．予め，横隔膜レベルで両側の迷走神経を切断しておくと，1．と同量のソマトスタチンの膵動脈内投与による膵静脈血流量低下作用は殆んど発現しなくなる．

3．正常麻酔犬に予め膵局所 atropinization（硫酸アトロピン 30 μg/kg/10 分膵動脈内投与による）を行なっても，ソマトスタチンの膵動脈内投与による膵静脈血流量低下作用は影響を受けず発現するが，予め同量の硫酸アトロピンにより全身 atropinization を行なっておくと，ソマトスタチンによるこの膵静脈血流量低下作用は発現しなくなる．

4．正常麻酔犬に血液脳関門を通過しない塩酸ピレンゼピン（0.6 mg/kg/10 分）を予め膵局所あるいは全身に投与しておいても，ソマトスタチンの膵静脈血流量低下作用はいずれも影響を受けず発現する．

以上の実験成績から，ソマトスタチンの示す膵静脈血流量低下作用の発現には迷走神経機構が密接に関与していることが明らかとなった．そして，この現象には迷走神経の膵へ分布するムスカリン様コリン作働性節後線維の関与より，むしろ中枢神経系におけるムスカリン様コリン作働性機構が関与していることが示唆された．

謝　辞

稿を終えるに臨み，御指導と御校閲を賜わりました恩師竹田亮祐教授に深甚なる謝意を表します．また終始直接御指導頂きました中林肇博士に心から感謝致します．併せて本研究遂行に多大の御協力を頂きました臼倉教臣博士，並びに当教室第2研究室の諸先生方に深く感謝致します．

なお，本論文の要旨の一部は，第52回日本内分泌学会ワークショップ（1979年京都市），第24回日本糖尿病学会（1981年那覇市），第58回日本内分泌学会（1985年名古屋市）において発表した．

文　献

1) **Brazeau, P., Vale, W., Burgus, R., Ling, N., Butcher, M., Rivier, J. & Guillemin, R.**: Hypothalamic polypeptide that inhibits the secretion of immunoreactive pituitary growth hormone. Science, **179**, 77-79 (1973).

2) **Reichlin, S.**: Somatostatin. N. Engl. J. Med., **309**, 1495-1501, 1556-1563 (1983).

3) **Wahren, J. & Felig, P.**: Influence of somatostatin on carbohydrate disposal and absorption in diabetes mellitus. Lancet, **2**, 1213-1216 (1976).

4) **Schusdziarra, V., Harris, V., Arimura, A., & Unger, R. H.**: Evidence for a role of splanchnic somatostatin in the homeostasis of ingested nutrients. Endocrinology, **104**, 1705-1708 (1979).

5) **Pointner, H., Hengl, G., Bayer, P. M. & Flegel, U.**: Somatostatin inhibits the increase of serum triglyceride concentration following a test meal. Scand. J. Gastroenterol., **2**, 51 (1976).

6) **Pointner, H., Hengl, G., Bayer, P. M. & Flegel, U.**: Hemmung des postpradialen Triglyzeridanstiegs im Serum durch Somatostatin beim Menshen. Wein. Klin. Wschr., **89**, 224-227 (1977).

7) **Sakurai, H., Dobbs, R. E. & Unger, R. H.**: The effects of somatostatin on response of GLI to the intraduodenal administration of glucose, protein, and fat. Diabetrogia, **11**, 427-430 (1975).

8) **Nakabayashi, H., Sagara, H., Usukura, N., Yoshimitsu, K., Imamura, T., Seta, T., Yanase, E., Kawato, M. Hiraiwa, Y.,Sakato, S. & Takeda, R.**: Effects of somatostatin on the flow rate and triblyceride levels of thoracic duct lymph in normal and vagotomized dogs. Diabetes, **30**, 440-445 (1981).

9) **Schusdziarra, V., Zyzner, E., Rouiller, D., Boden, G., Brown, J. C., Arimura, A. & Uuger, R. H.**: Splanchnic somatostatin: A hormonal regulator of nutrient homeostasis. Science, **207**, 530-532 (1980).

10) **Berelowitz, M., Kronheim, S., Pimstone, B. & Shapiro, B.**: Somatostatin-like immunoreactivity in rat blood. J. Clin. Invest., **61**, 1410-1414 (1978).

11) **Nakabayashi, H., Yoshimitsu, K., Kishitani, M., Ueda, M., Kawato, M., Usukara, N. & Takeda, R.**: Effect of somatostatin on pancreatic endocrine: Experiment by somatostatin infusion into the pancreaticoduodenal artery in dogs. Folia Endocrinol. Jpn., **52**, 218-226 (1976).

12) **Keller, U., Sonnenberg, E., Kayasseh, L., Gyr, K. & Perruchoud, A.**: Dosisabhaengigkeit der Wirkung von Somatostatin auf die splanchnische Durchbluntung beim Menschen. Schweiz. Med Wsch., **109**, 595-596 (1979).

13) **Rabin, D., Muller, G. L., Lacy, M. M. & Liljenquist, J. E.**: Splanchnic metabolism of alanine in intact man: effects of somatostatin and somatostatin plus insulin. Diabetes. **28**, 486-490 (1979).

14) **Jaspan, J., Polansky, K., Lewis, M. &**

Moossa, A. R.: Reduction in portal vein blood flow by somatostatin. Diabetes. **28**, 888-892 (1979).

15) **Samnegard, H., Thulin, L., Andreen, M., Tyden, G., Hullberg, D. & Efendic, S.**: Circulatory effects of somatostatin in anaesthetized dogs. Acta. Chir. Scand., **145**, 209-212 (1979).

16) **Kanazawa, Y., Kuzuya, T., Ide,T. & Kosaka, K.**: Plasma insulin responses to glucose in femoral, hepatic, and pancreatic veins in dogs. Am. J. Physiol., **211**, 442-448 (1966).

17) **Herbert, V., Lau, K. S., Gottlieb, C. W. & Bleicher, S. J.**: Coated charcoal immunofssay of intulin. J. Clin. Eodocrinol. Metab. **25**, 1375-1384 (1965).

18) **Nakabayashi, H., Dobbs, R. E. & Unger, R. H.**: The role of glucagon deficiency in the Houssay phenomenon of dogs. J. Clin. Invest., **61**, 1355-1362 (1978).

19) **Kaneto, A., Miki, E. & Kosaka, K.**: Effects of vagal stimulation on glucagon and insulin secretion. Endocrinology, **95**, 1005-1010 (1974).

20) **Eger, E. I.**: Atropine, scopolamine, and related compounds. Anesthesiology, **23**, 365-383 (1962).

21) **Hammer, R. & Koss, F. W.**: The pharmacokinetic profile of pirenzepine. Scand. J. Gastroentel., **14** (suppl. 57), 1-6 (1979).

22) **今村順記, 中林 肇, 平岩善雄, 瀬田 孝, 柳瀬英明, 川東正範, 坂戸俊一, 竹田亮祐**: ソマトスタチンの上部消化管作用の機序に関する研究（4）ー腸管血行動態についてー. 日内分泌会誌, **57**, 530 (1981).

23) **Kaneto, A. & Kosaka, K.**: Stimulation of glucagon and insulin secretion by acetylcholine infused intrapancreatically. Endocrinology, **95**, 676-681 (1974).

24) **Hammer, R., Berrie, C. P., Birdsall, N. J. M., Burgen, A. S. V. & Hulme, E. C.**: Pirenzepine distinguishes between different subclasses of muscarinic receptors. Nature, **283**, 90-92 (1980).

25) **Hammer, R.**: Muscarinic receptors in the stomach. Scand. J. Gastroenterol., **15** (suppl. 66), 5-11 (1980).

26) **Saram, G. S. W.**: The liver and atropine disposal. J. Pathol. Bacteriol., **46**, 559-563 (1938).

27) **Guillemin, R.**: Somatostatin inhibits the release of acetylcholine induced electrically in the myenteric plexus. Endocrinology, **99**, 1653-1654 (1976).

28) **Said, S. I.**: VIP overview, p.379-391. In S. R. Bloom & J. M. Polak (ed.), Gut hormones, 2 nd ed. Churchill Livingstone Inc., New York, 1981.

29) **Said, S. I. & Rosenberg, R. N.**: Vasoactive intestinal polypeptide. Abundant immunoreactivity in neural cell lines and normal nervous tissue. Science, **192**, 907-908 (1976).

30) **Lundberk, J. M., Hokfelt, T., Nilsson, G., Petterson, G., Kewenter, J., Ahlman, H., Edin, R., Dahlstrom, A., Terenius, L. & Said, S. I.**: Substance P-, VIP- and enkephalin-like immunoreactivity in the human vagus nerve. Gastroenterology, **77**, 468-471 (1979).

31) **Larsson, L. I., Fahrenkrug, J., Holst, J. J. & Schaffalitzky, O. B.**: Innervation of the pancreas by vasoactive intestinal polypeptide (VIP) immunoreactive nerves. Life Science, **22**, 773-780 (1978).

32) **Schally, A. V., Coy, D. H. & Meyers. C. A.**: Hypothalamic regulatory hormones. Ann. Rev. Biochem., **47**, 89-128 (1978).

33) **Brooks, F. P.**: Physiology of the exocrine pancreas, p.3844-3876. In J. E. Berk (ed.), Gastroenterology, 4 th ed. W. B. Saunders Co. Philadelphia, 1985.

34) **Brezenoff, H. E. & Giuliano, R.**: Cardiovascular control by cholinergic mechamism in the central nervous system. Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol., **22**, 341-381 (1982).

35) **Houten, M. V. & Posner, R. I.**: Circumventricular organs: Receptors and mediators of direct peptide hormone action on brain. Advances in Metabolic Disorders, **10**, 269-289 (1983).

36) **Nakabayashi, H., Nijima, A., Kurata, Y. Usukura,N. & Takeda, R.**: Somatostatin-sensitive neural system in the liver. Neuroscience Letters, **67**, 78-81 (1986).

Effect of Somatostatin on the Splanchnic Circulation : the Mechanism of Its Effect on the Pancreatic Circulation in Dogs.

Takashi Seta, Department of Internal Medicine (II), School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920

—J. Juzen Med. Soc., **96**, 725—738 (1987)

Key words : somatostatin, pancreatic blood flow, vagal nerve

Abstract

The physiological role of circulating somatostatin which comes mainly from the pancreas and the gastrointestinal tract has been postulated to be in controling nutrient entry from the gut. The systemic administration of somatostatin at pharmacological doses is also known to attenuate the splanchnic blood flow, affecting thus the splanchnic organ functions. The aim of the present study was to elucidate the mechamism of the effect of somatostatin on the pancreatic circulation. Cyclic somatostatin-14 was dissolved in physiological saline containing 0.5% bovine serum albumin. Somatostatin was given to pentobarbital-anesthetized dogs first at a dose of 50 μg bolus (1 ml), followed by continuous administration at 5 μg/min (1 ml/min) for 10 min. The blood flow in the pancreatic vein (PV) was measured by the time-collection method. (1) In normal dogs, the somatostatin infusion reduced the PV blood flow to a level of 76% of the preinfusion value when given through the potal vein, and to 74% when given through the femoral vein. These somatostatin-induced reductions of the blood flow began within the first minute of infusion ; this preceded the somatostatin-induced inhibition of insulin and glucagon secretion in the PV. (2) The somatostatin infusion into the pancreatic artery (PA) decreased the PV blood flow within 1 min to a level of 68% of the preinfusion value in normal dogs, which lasted up to 25 min of the experiment period. After the bilateral vagotomy at the level of the diaphragm, the infusion reduced the blood flow only by 8%, which was not significantly different from that in the vehicle infusion. The reduction in the postvagotomy state was significantly smaller than that in the prevagotomy state at all time points. (3) When atropine sulfate was administered into the femoral vein at 3 μg/kg/min for 10 min, but not into the PA, prior to the somatostatin infusion into the PA, the somatostatin-induced reduction in the PV blood flow disappeared completely. The administration of pirenzepine, an antimuscarinic agent which does not cross the blood-brain barrier, (0.06 mg/kg/min for 10 min) via the femoral vein or the PA prior to the somatostatin infusion, did not modify the somatostatin-induced reduction of the blood flow. These results suggest that somatostatin affects the pancreatic circulation under the normal vagal innervation, and that the effect of somatostatin is implicated in the muscarinic cholinergic system in the central nervous system, but not in the postganglionic cholinergic one in the pancreas.