

視床下部性肥満ラットにおける膵外分泌と膵内分泌の変動について

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: 上野, 敏男 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/7913

視床下部性肥満ラットにおける膵外分泌と膵内分泌の変動について

金沢大学医学部第二内科学講座 (主任: 竹田亮祐教授)

上野敏男

(昭和61年12月10日受付)

視床下部性肥満動物である monosodium glutamate (以下 MSG と略) ラットを用いて摘出膵灌流標本を作製しコレシストキニン (CCK) 刺激下における膵外分泌と膵内分泌反応について検討した。膵外分泌は膵液量, 蛋白量, アミラーゼ, リパーゼを測定し, 膵内分泌はインスリン, グルカゴン, ソマトスタチンを radioimmunoassay (RIA) 法にて測定した。膵外分泌では, いずれの因子も CCK 刺激により明らかに増加したが, 膵液量は刺激前後とも MSG ラットの方が高く, 逆に蛋白量, アミラーゼ, リパーゼ放出量などは MSG ラットの方が低かった。これらのことより, MSG ラットにおいては膵外分泌機能が低下していることが明らかとなった。膵内分泌のうち, インスリンは CCK 刺激により, 一過性の上昇を示すが, グルカゴンは有意の変動を示さなかった。いずれのホルモンも全体に MSG ラットの方が正常群より高い傾向にあった。膵組織ソマトスタチンは, MSG ラットの方が正常対照ラットに比し高い傾向を示した。MSG ラットにおける膵外分泌低下の原因については種々の因子が関与していると思われるが, インスリン, ソマトスタチンなどの膵ホルモンの上昇が関係している可能性が考慮されるべきものと思われる。

Key words hypothalamic obese Rat, perfused Pancreas, cholecystokinin, pancreatic exocrine-endocrine secretion

視床下部性肥満における膵内分泌異常については数多くの報告^{1)~4)}がある。monosodium glutamate (MSG) を投与することにより視床下部が破壊されて生ずる肥満動物である MSG ラットについても詳細な検討^{9)~12)}がなされている。しかし肥満と膵外分泌の関係についての検討は少なく¹³⁾¹⁴⁾, MSG ラットの膵外分泌に言及したものはほとんど見られない。MSG ラットが高インスリン血症の状態にあることは, よく知られている^{9)~12)}。インスリンは直接, 膵外分泌に影響するという報告¹⁵⁾¹⁶⁾もあるので, MSG ラットでは膵外分泌異常が予想される。また, 栄養の消化, 吸収という観点からも, MSG ラットの膵外分泌について検討することは, 必要であると思われる。膵外分泌には CCK, セクレチン, 血糖, 脂肪酸などの液性因子のほか迷走神経, 交感神経などの神経因子も関与していることが報告^{17)~22)}されている。MSG ラットにおいては, これら両因子ともに異常が起きている可能性が考えられ, 膵

外分泌異常の成因の解析が難しくなる。そこで今回著者は, それらの因子を一定にできる単離膵灌流系を用いて, 10^{-10} M 濃度の CCK 8 刺激下で膵外分泌反応を検討した。本灌流系では MSG ラットにおいて示唆されている迷走神経緊張亢進状態¹¹⁾¹²⁾による影響は, 考えなくてよいものと思われる。

材料および方法

I. 実験動物

MSG ラットは, 正常ウイスター系ラットより生まれた新生児雄性ラットに, 生後第1日目より5日間連続して MSG (和光純薬) を滅菌精製水にて溶解し, 2 mg/g 体重の割合で, 背部に皮下注射し作製した。3週目に離乳後, 自由摂食にて飼育し, 約10週目に灌流実験に供した。

対照群として同時期に生食を背部に皮下注射したものをを用いた。

Abbreviations: MSG, monosodium glutamate; CCK, cholecystokinin; PP, pancreatic polypeptide; RIA, radioimmunoassay.

II. 単離膵灌流実験

灌流液は、Krebs Ringer bicarbonate buffer に 4% デキストラン (T70, ファルマシア社), 5.5 mM ブドウ糖 (和光純薬), 0.5% ウシ血清アルブミン (シグマ社), フェノールレッド (和光純薬) を添加し, 95% O₂, 5% CO₂ を送気して, pH 7.4 に調整したものを使用した。ペリスタルティックポンプ (ヤマト科学) を用いて, 調整された灌流液を 3 ml/分の流量で灌流し, 圧モニターにて灌流圧の変化が 60~100 mmHg とするようにした。灌流液で前灌流を行い, 膵灌流標本が安定してから 20 分後より, CCK 刺激を 20 分間加えた。膵分泌刺激物質としての CCK は, 静岡薬大生物薬品化学教室にて液相法により合成された CCK オクタペプチド (CCK 8) を用い, 最終濃度が 10⁻¹⁰ M とするよう生食にて溶解し, インフュージョンポンプ (ハーバード社, モデル 975) にて 0.12 ml/分の流速で注入した。この際の灌流圧と液量の変化が実験結果に影響を及ぼさないことは, 予備実験で確認した。

膵灌流標本は Grodsky らの方法²³⁾ を改変して作製した。すなわち, ペントバルビタール 60 mg/kg 腹腔内投与にて麻酔し, 正中開腹し, 膵を結腸, 胃, 脾より遊離し, 脾動脈, 左胃動脈, 固有肝動脈を結紮後, 腹腔動脈より挿管して膵を灌流した。摘出した灌流膵は生食を満たしたビーカー中に置き, 恒温槽にて全体が 37°C とするよう調整した。膵を循環した灌流液の採取は門脈に挿管して行い, フラクションコレクターにて 2 分ごとに採取した。一方, 膵外分泌液の採取は, 十二指腸乳頭部より挿管して行ったが, 流量が 5~40 μl/10 分と微量なために, マイクロシリッジ (ハミルトン社) にて 10 分ごとに直接採取し, 液量を測定後 1 ml 精製水に希釈し, 酵素活性の測定に供した。

III. 組織抽出法および測定法

膵灌流実験と別に, 一夜絶食後, 全採血を行い, 血糖, インスリンなどを測定した。脱血後, 肉眼下に膵を摘出し, 脂肪組織をできる限り除去して湿重量を測定した。一部を氷冷した精製水に入れ, テフロンホモジェナイザーにてホモジェナイズし, 3000 rpm, 20 分間遠心後, 上清を酵素活性測定に供した。また, ソマトスタチン抽出は氷冷した 3 M 酢酸中にて, ホモジェナイズ後, 100°C 5 分加熱し, 遠心して得られた上清を凍結乾燥して行った。血糖はグルコースオキシダーゼ法を, 中性脂肪 (TG) はクロモトローブ酸法を用いた。アミラーゼ測定はブルスターチ法 (第一化学薬品キット), リパーゼ活性は, Tietz 法 (シグマ社キット) を用いた。インスリン, グルカゴンは第一ラジオアイソトープ社キットによる RIA 法にて行い, ソマトスタチンは大塚アッセイ研究所より提供され

た ¹²⁵I-ソマトスタチン, 抗ソマトスタチン特異血清による RIA 法にて測定した。

IV. 統計学的検定法

成績はすべて平均値±標準誤差で示した。2 群間の平均値の差の検定は t-検定法により, p<0.05 を有意とした。

成 績

I. 空腹時採血

表 1 に示すごとく, 体重は対照群 379.4±11.3 (平均値±標準誤差) g に対し MSG 群は 333.6±11.7 g で小であったが, Lee index ($\sqrt[3]{\text{体重(g)} \times 10^3 / \text{鼻肛門長(cm)}}$) では対照群 300.2±2.2 に対し, MSG 群は 315.9±3.1 と有意に大きかった (p<0.001)。また空腹時血清 TG は対照群 25±6.4 mg/dl に対し MSG 群は 142.5±55.9 mg/dl と有意に高値を示した (p<0.01)。空腹時血糖, インスリン値は対照群 177±16 mg/dl, 50.4±15.9 μIU/ml に対し, MSG 群は 210±20 mg/dl, 65.6±19.9 μIU/ml と有意差はなかったが高値を示した。これらは MSG 肥満ラットの特徴^{9)~12)} に一致していた。

II. 膵灌流実験における膵内分泌反応

図 1 に示すごとく, インスリン分泌は対照群で基礎分泌 27.6±1.6~39.5±3.5 μU/ml から, CCK 刺激によって, 4 分後に最大 65.6±10.2 μU/ml にまで増加した。一方, MSG 群では基礎分泌が 87.1±15.4~91.3±17.3 μU/ml であり, 刺激後最大値は 122.1±29.3 μU/ml と基礎値, 最大値とも MSG 群の方が高かったが, CCK 刺激に対する増加分で表わすと両群とも 30 μU/ml 程度であり, 大差はなかった。

Table 1. Lee index ($\sqrt[3]{\frac{\text{body weight(g)}}{\text{naso-anal length(cm)}} \times 1000$), fasting levels of glucose, triglyceride and immunoreactive insulin (IRI) in MSG and control rats.

	MSG	Control
Lee Index	315.9±3.1**	300.2±2.2
Body Weight (g)	333.6±11.7	379.4±11.3
Glucose (mg/dl)	210±20	177±16
Triglyceride (mg/dl)	142.5±55.9*	25±6.4
IRI (μIU/ml)	65.6±19.9	50.4±15.9

Data are represented as the means ± SEM from 4 experiments.

*p<0.01, **p<0.001 vs control

図2のごとく、グルカゴンはCCK刺激によって有意の変動を示したとはいえない。しかし、対照群では 27.2 ± 12.2 pg/ml \sim 79.8 ± 19.9 pg/ml の範囲にあったのに対し、MSG群では 79.4 ± 12.5 pg/ml \sim 137.9 ± 20.4 pg/ml の範囲にあり、ばらつきが大きく両群間の有意差は認められなかったものの、全体としてMSG群の方が高い傾向にあった。

III. 膵灌流実験における膵外分泌反応

CCK刺激によって膵外分泌は著明に増大したが、図3のごとく、膵液量は対照群 $13.6 \pm 2.1 \sim 9.1 \pm 0.6$ μ l/10分から最大 32.6 ± 6.4 μ l/10分まで増加したのに対し、MSG群では $18.5 \pm 4.8 \sim 12.6 \pm 4.6$ μ l/10分から最大 38.1 ± 3.5 μ l/10分まで増加し、有意差はないものの、MSG群の方が多い傾向にあった。両群ともCCK刺激中止20分後には、ほぼ前値に戻った。

アミラーゼ分泌量についても、膵液量とほぼ同様に、CCK刺激20分後に最大値、刺激中止20分後に前値に戻るといったパターンを示したが、図4に示すごとく、対照群は $4.39 \pm 1.11 \sim 1.70 \pm 0.39$ IU/10分から最大 42.25 ± 7.53 IU/10分に増加したのに対し、MSG群では、 $1.20 \pm 0.33 \sim 0.73 \pm 0.08$ IU/10分から最大 18.70 ± 1.84 IU/10分までの増加にとどまり、30~40分でのアミラーゼ分泌量はMSG群の方で明らかに低かった ($p < 0.05$)。

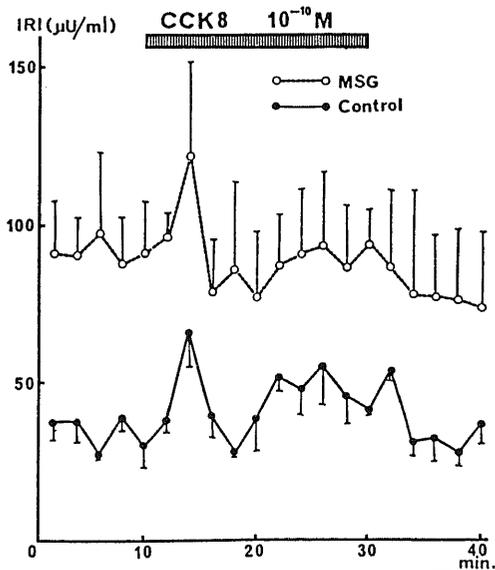


Fig. 1. Changes in immunoreactive insulin (IRI) in isolated pancreatic perfusion system prepared from MSG and control rats during a 20-min stimulation of 10^{-10} M synthetic CCK 8. Data are represented as the means \pm SEM from 4 experiments.

図5のようにリパーゼ分泌量もアミラーゼと並行した分泌パターンを示した。特に、40分、50分では対照群 30.8 ± 4.1 , 27.4 ± 6.7 U/10分であったのに対し、MSG群では 13.5 ± 7.3 , 6.2 ± 2.2 U/10分であり、40~50分で明らかに有意に低値であった ($p < 0.05$)。刺激前値はリパーゼ測定法の感度が低く、0に近く、

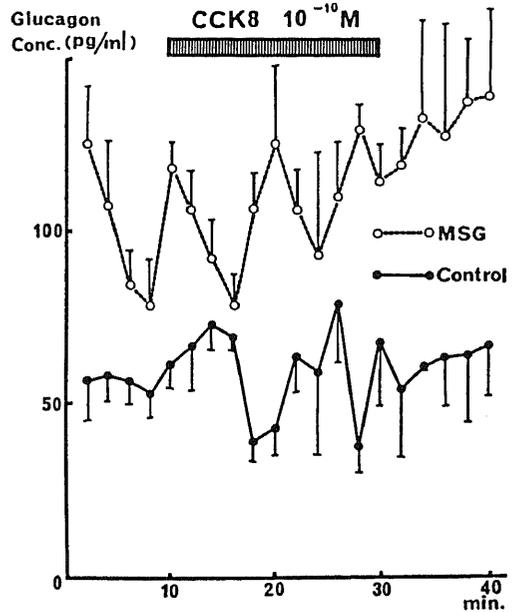


Fig. 2. Changes in immunoreactive glucagon (IRG) in isolated pancreatic perfusion system prepared from MSG and control rats during a 20-min stimulation of 10^{-10} M synthetic CCK 8. Data are represented as the means \pm SEM from 4 experiments.

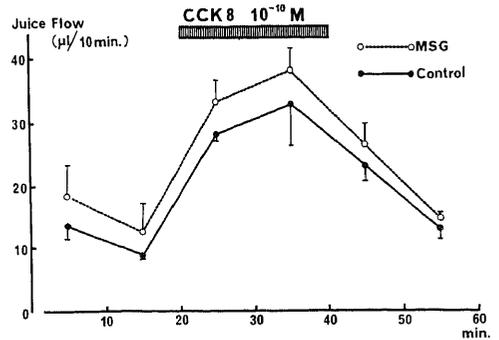


Fig. 3. Changes in pancreatic juice flow in isolated pancreatic perfusion system prepared from MSG and control rats during a 20-min stimulation of 10^{-10} M synthetic CCK 8. Data are represented as the means \pm SEM from 4 experiments.

差はみられなかった。

膵液蛋白量は、図6のように対照群が $427 \pm 122 \sim 200 \pm 57 \mu\text{g}/10$ 分から最大 $837 \pm 145 \mu\text{g}/10$ 分まで増加したのに対し、MSG群では $167 \pm 9 \sim 108 \pm 22 \mu\text{g}/10$ 分から最大 $773 \pm 34 \mu\text{g}/10$ 分まで増加し、アミラーゼ分泌と似た分泌パターンであった。MSG群の方が低い傾向にあったが、アミラーゼほどの差は示さなかった。なお、この膵液中の蛋白内容については、特に分析はしなかった。

IV. 膵組織抽出物の測定

表2に示すごとく、膵湿重量は正常対照群 $1.877 \pm 0.133 \text{ g}$ に対し、MSG群は $2.070 \pm 0.167 \text{ g}$ とMSG群

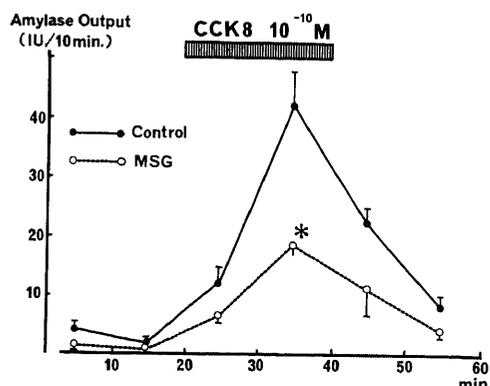


Fig. 4. Changes in amylase output in isolated pancreatic perfusion system prepared from MSG and control rats during a 20-min stimulation of 10^{-10} M synthetic CCK 8. Data are represented as the means \pm SEM from 4 experiments. * $p < 0.05$ vs control.

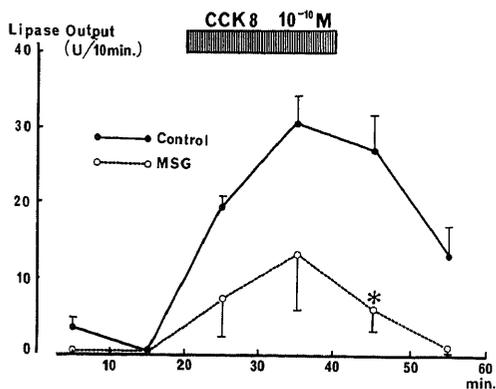


Fig. 5. Changes in lipase output in isolated pancreatic perfusion system prepared from MSG and control rats during a 20-min stimulation of 10^{-10} M synthetic CCK 8. Data are represented as the means \pm SEM from 4 experiments. * $p < 0.05$ vs control.

の方が大きい傾向にあった。

一方、アミラーゼ含量は正常対照群 $702 \pm 56 \text{ IU}/\text{wwg}$ に対し、MSG群では $450 \pm 227 \text{ IU}/\text{wwg}$ とMSG群で有意に少なかった ($p < 0.05$)。また、リパーゼ含量は、対照群 $992 \pm 40 \text{ U}/\text{wwg}$ に対し、MSG群は $800 \pm 40 \text{ U}/\text{wwg}$ とMSG群の方が有意に少なかった ($p < 0.05$)。

ソマトスタチン含量は、対照群 $130 \pm 45 \text{ ng}/\text{wwg}$ に対し、MSG群では $260 \pm 134 \text{ ng}/\text{wwg}$ であり、MSG群の方が多い傾向にあった。

考 察

視床下部腹内側核を破壊すると、いわゆる視床下部性肥満が生ずる⁴⁾。近年、この部の破壊を化学的に行う物質として、MSGが目ざされている⁵⁾⁻¹²⁾。すなわち、乳児期の動物にMSGを投与すると、視床下部弓状核お

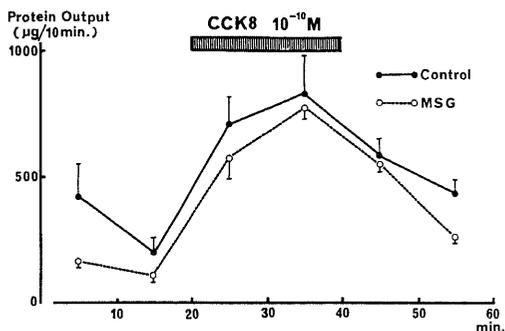


Fig. 6. Changes in protein output in isolated pancreatic perfusion system prepared from MSG and control rats during a 20-min stimulation of 10^{-10} M synthetic CCK 8. Data are represented as the means \pm SEM from 4 experiments.

Table 2. Pancreatic enzyme and somatostatin extracted from pancreatic tissue by homogenization

	MSG	Control
Pancreas Weight (g)	2.070 ± 0.167	1.877 ± 0.133
Amylase Activity (IU/wwg)	$450 \pm 227^*$	702 ± 56
Lipase Activity (U/wwg)	$800 \pm 40^*$	992 ± 40
Somatostatin-like Immunoreactivity (ng/wwg)	260 ± 134	130 ± 45

Data are represented as the means \pm SEM from 4 experiments.
* $p < 0.05$ vs control

よび腹内側核が破壊され、成熟後、肥満が生じ、高インスリン血症、脂肪肝など成人肥満と似た病態を示すようになる。このMSG肥満動物は肥満の病態生理を解明するためのモデル動物として期待されている。

肥満動物においては、膵外分泌機能の亢進による栄養素の吸収促進、あるいは逆に肥満へのフィードバックとして膵外分泌機能低下が起きる可能性も予想するが、消化、吸収に関する報告¹³⁾¹⁴⁾は少ない。そこで著者は、アミラーゼ、リパーゼなどの膵酵素分泌の面から、MSG肥満ラットにおける膵外分泌異常の有無を検討するとともに、膵の主要なホルモンの変動についても測定してみた。

実験系は、血糖、血中脂質や各種ホルモンなどの体液性因子と、交感神経ないし迷走神経などの神経性因子の関与を考慮することなく、条件を一定にできる単離膵灌流実験系を用いた。膵外分泌刺激物質としては、アセチルコリンも使用しうるが、より特異的で作用の強いCCKを用いた。CCKの濃度は、Okabayashiら¹⁹⁾がラット膵灌流実験で検討した最大刺激量、 10^{-10} Mを採用した。今回作製されたMSGラットについてその特徴を検討すると、体型ではLee indexが大きく、体重は逆に小さかったが、これは10カ月目のラットであるためであろう。楠ら¹⁰⁾によれば、MSGマウスでは生後4週目、8週目でMSG群の方が低体重であるが、生後12週目より逆にMSG群の方が体重が大きくなるとしており、ラットでも同様の傾向があると考えられる。血清TG、インスリン値も、MSGラットの方が高値を示した点も従来の報告⁹⁾¹²⁾と一致しており、いわゆる成人肥満に近似した病態を呈しているものと思われる。さて、今回、試みたMSGラットの膵灌流系を用いて行った膵外分泌についての検討成績で、最も大きな変化は、アミラーゼ分泌量の低下である。MSGラットではアミラーゼ基礎分泌がすでに少なく、CCK刺激に対する反応も低下しており、濃度としてみると、正常対照群の約半分である。また、リパーゼ分泌量も同程度に、基礎分泌、CCK刺激に対する反応ともに低下している。膵には、この他にもトリプシン、エラスターゼなど多くの消化酵素が含まれ、これらの酵素の変動には言及できないが、少なくとも測定した2つの酵素は明らかに低下していた。また、膵液中蛋白には、上記酵素の他、種々の糖蛋白も含まれるが、蛋白放出総量として測定した場合、やはり、MSGラットの方が低い放出量を示した。しかし、蛋白量についてはアミラーゼ、リパーゼほどの差異は認められなかった。一方、膵液量は逆にMSGラットの方で高い傾向にあった。水、電解質、例えば HCO_3^- などの変化を伴っているのか否か興味ある点であるが、膵液量が $10\sim 40 \mu\text{l}$

10分と微量のため測定できなかった。消化管ホルモンでは、CCKは膵酵素などの蛋白分泌を促進し、セクレチンは水、電解質の分泌を促進するとされている¹⁷⁾¹⁹⁾。CCKが膵液量をも増加させることが、実験結果から示されたが、今回は、CCKの主作用である膵酵素分泌についての考察を主眼にした。本実験ではアミラーゼ、リパーゼいずれも対照に比べ1:1/2程度の差が示されており、MSG肥満ラットにおける膵外分泌機能低下を考えさせる一つの根拠を与えている。

MSG肥満ラットについて、従来、記載されている重要な知見の一つは本ラットが迷走神経緊張亢進状態にあるという事実¹¹⁾¹²⁾である。迷走神経刺激は膵外分泌を促進することが報告されている²⁴⁾²⁵⁾。予備実験として今回の膵灌流実験系にcarbacolを投与した場合、CCKで観察された際の1/2程度の膵外分泌増加を認めた。しかし、本実験は単離した膵灌流系であり、迷走神経は切断されているので、こうした神経系を介する影響は除外できる。MSG膵灌流系で膵外分泌が低下している機序については、いくつかの因子が考えられる。第1は膵酵素合成能の低下、あるいは膵外分泌腺の萎縮の可能性である。第2はCCKに対する膵外分泌反応性の低下、例えばCCKレセプターの減少などである。第3には膵臓自体に含まれ、膵外分泌に影響しうるホルモンとして、ソマトスタチン、pancreatic polypeptide (PP)についても考える必要があろう。

第1の可能性については、実験肥満動物の膵外分泌についての検討成績は少ないが、酵素が減少しているという報告がいくつかみられる。Schneemanら¹³⁾は、Zucker肥満ラットの膵組織より酵素を抽出して、リパーゼ、トリプシン、キモトリプシンは成長とともに減少していくが、肥満ラットの方が組織中酵素は少ないこと、またアミラーゼは、やせラットでは成長により一旦増加するが、肥満ラットでは減少し、大きな差があることを報告している。インスリンはアミラーゼ分泌に促進的に働くと考えられている¹⁵⁾¹⁶⁾が、彼らは、肥満ラットではインスリン抵抗性の状態にあるためにアミラーゼが低下していると推定している。また、McLaughlinら¹⁴⁾は、Zuckerラットで膵組織のDNA量について検討し、肥満ラットでは、やせラットより明らかにDNA量が少ないとしている。また、in vivoでCCKを投与した場合にも、膵液量とアミラーゼ分泌量は肥満ラットの方が少ないことを報告している。これらの結果より、膵腺房細胞数の減少が疑われるが、こういった観点から肥満ラットの組織学的検討を行った報告は見当たらない。著者の測定した膵重量は、一部血管、結合組織を含んだ値であるが、MSGラットの方が大きい傾向にあった。一方、膵組織中のアミラー

ぜ、リパーゼともMSG肥満ラットで有意に少なく、Zucker肥満ラットにおいて膵組織中アミラーゼの減少を報告したSchneemanら¹³⁾の成績に一致した。従って、膵酵素の減少が膵房細胞の減少によるのか、酵素合成能の低下によるのか判定はできないが、膵酵素の減少は確実である。

第2の可能性に関連しMcLaughlinら¹⁴⁾は、in vitroで遊離した膵腺房細胞にCCKを加え、アミラーゼの分泌反応性を検討したが、肥満とやせラットの間に差はなかったと述べている。また、Saitoら²⁶⁾によれば、ob/obマウスの膵レセプターへのCCK 8の結合率は、やせマウスと差はなかったと述べていることから、CCKに対する膵感受性の変化はないと考えられる。今回の実験でも、CCK刺激によるインスリン分泌を試みると、濃度は確かにMSGラットの方が高いが、CCK刺激後の増加分は両群とも30 IU/mlと同程度であるので、CCKに対するインスリンの反応性については差はないと考えられる。CCKは末梢に投与しても、食欲を抑制し肥満を軽減すると言われていること^{27)~31)}から、肥満においてCCKの濃度異常、あるいはレセプターの異常が予想されているが、少なくとも今回の実験結果は、CCKに対する膵感受性の変化によるものではなく、膵組織中の酵素の量的変化自体によるものと考えるのが妥当と思われる。ただし、この現象はMSG肥満ラットについてであり、ヒトの成人肥満においても同様の事実が起きているか否かは今後検討すべき問題である。古賀ら³²⁾は、肥満者における血清中アミラーゼ濃度が正常対照群より低下していると述べているが、膵外分泌機能を成人肥満でさらに詳しく追求した報告は見当たらない。

次に問題となるのは、膵ホルモンと膵外分泌との関連である。ソマトスタチンは、いわゆるparacrineの代表的ホルモンと理解されており、胃ではG細胞と壁細胞に近接してソマトスタチン分泌細胞であるD細胞が存在し、ガストリン分泌と胃液分泌を制御していることを示唆するいくつかの報告^{33)~35)}がある。膵でもD細胞は β 細胞に近接し、インスリン分泌を抑制していると言われている³⁶⁾が、膵腺房細胞への関与については、はっきりした解剖学的記載はない。しかし、胃と同じような類推が成り立つならば、膵ソマトスタチンの膵外分泌に及ぼす影響は無視できない。今回、酢酸抽出法により測定した膵組織中ソマトスタチン濃度は、MSG肥満ラットの方が高い傾向にあった。肥満動物での膵ソマトスタチン含量についての報告は少ない。Zucker肥満ラットの膵組織中のソマトスタチン含量の検討で、やせラットに比較してSheppardら²⁾は高値を、Trimbleら³⁾は同程度であったと報告してい

るが、Woodsら³⁷⁾はVMH破壊ラットにおいて、Utsumiら³⁸⁾はMSGラットにおいて、それぞれ含量低下を報告している。膵灌流実験系において、膵D細胞より分泌されたソマトスタチンがどのように膵腺房細胞に到達するのか問題は残るものの、外因性に投与したソマトスタチンは明らかに膵外分泌を抑制する^{39)~40)}事実を考えると、MSG肥満ラットにおけるソマトスタチンの上昇が膵外分泌を低下させている可能性は十分考えられる。

いま一つ重要な膵ホルモンはPPである。PPの生理的役割についてはソマトスタチンの場合よりも不明の部分が多いが、少なくとも外因性にPPを投与した場合、膵外分泌は抑制されることが知られている⁴¹⁾。PP分泌細胞のほとんどは膵にあり、ラ氏島と異なった分布を示し、外分泌腺の間に散在している⁴²⁾。分泌されたPPが膵腺房細胞に触れることなく、体循環に入り、膵に戻って外分泌腺に作用するという経路は不合理に思われるが、ソマトスタチンのようなparacrine的な解剖学的構造は、いまだ明らかにされていない。PPはラットとヒトでは一次構造が異なっているので、従来のRIA系による測定は困難だとされていた。最近、Jiaら⁴³⁾の開発したRIA系による検討では、ob/obマウスの膵組織中PPの高値が報告されている。同様にMSGラットの膵でもPP濃度が上昇しているならば、膵分泌を抑制している可能性が想定され、この点についても究明すべきである。

結 論

視床下部性肥満動物であるMSGラットを作製し、同ラットから摘出した膵の灌流標本を用いて、CCKに対する膵外分泌反応ならびに膵内分泌ホルモンの変動を、正常対照ラットにおける変動と比較検討し、以下の結果を得た。

1. MSGラットにおける膵外分泌では膵液量、膵液中蛋白放出量には正常ラットと大差はないが、膵液中アミラーゼ放出量、リパーゼ放出量はMSGラットで著明に低下しており、CCK刺激後においては正常ラット 42.25 ± 7.53 IU/10分に対し、 18.70 ± 1.84 IU/10分、後者については 30.8 ± 4.1 U/10分に対し、 13.5 ± 7.3 U/10分とほぼ1/2の低下を示した。

2. 膵内分泌では、MSGラットでインスリンの高値、膵組織中ソマトスタチンも高値傾向を示した。

以上より、MSG肥満ラットにおいては膵酵素の低下から、膵外分泌能の低下が示唆された。この機序にはソマトスタチンなど膵外分泌を抑制する膵ホルモンの関与が想定された。

謝 辞

稿を終えるにあたり、終始御懇篤な御指導と御校閲を賜りました恩師竹田亮祐教授に深甚の謝意を表します。また、本研究の遂行にあたり御協力を頂いた研究室の皆様にも謝意を表します。

文 献

- 1) Bryce, G. F., Johanson, P. R., Sullivan, A. C. & Stern, J. S.: Insulin and glucagon: plasma levels and pancreatic release in the genetically obese Zucker rat. *Horm. Metab. Res.*, **9**, 366-370 (1977).
- 2) Sheppard, M. C., Shapiro, B., Hudson, A. & Pimston, B. L.: Tissue and serum somatostatin like immunoreactivity in lean and obese Zucker rats. *Horm. Metab. Res.*, **12**, 236-239 (1980).
- 3) Trimble, E. R., Herberg, L. & Renold, A. E.: Hypersecretion of pancreatic somatostatin in the obese Zucker rat: Effects of food restriction and age. *Diabetes*, **29**, 889-894 (1980).
- 4) Seino, Y., Seino, S., Takemura, J., Tsuda, K., Nishi, S., Ishida, H., Seno, M., Usami, M., Ikeda, M. & Imura, H.: Changes in insulin, somatostatin, and glucagon secretion during the development of obesity in ventromedial hypothalamic-lesioned rats. *Endocrinology*, **114**, 457-461 (1984).
- 5) Olney, J. W.: Brain lesions, obesity and other disturbances in mice treated with monosodium glutamate. *Science*, **164**, 719-721 (1969).
- 6) Redding, T. W., Schally, A. V., Arimura, A. & Wakabayashi, I.: Effect of monosodium glutamate on some endocrine functions. *Neuroendocrinology*, **8**, 245-255 (1971).
- 7) Tanaka, K., Shimada, M., Nakao, K. & Kusunoki, T.: Hypothalamic lesion induced by injection of monosodium glutamate in suckling period and subsequent development of obesity. *Exp. Neurol.*, **62**, 191-199 (1978).
- 8) Bakke, J. L., Lawrence, N., Bennett, J., Robinson, S. & Bowers, C. Y.: Late endocrine effects of administering monosodium glutamate to neonatal rats. *Neuroendocrinology*, **26**, 220-228 (1978).
- 9) Utumi, M., Hirose, Y., Ishihara, K., Makimura, H. & Baba, S.: Hyperinsulinemia and hypersomatostatinemia in hypothalamic obese rats induced by monosodium glutamate. *Biomed. Res. Suppl.*, **1**, 154-158 (1980).
- 10) 楠 智一, 衣笠昭彦: MSG (monosodium glutamate) マウスに関する最近の知見. *最新医学*, **38**, 260-266 (1983).
- 11) 馬場茂明, 広瀬良和, 石原一秀, 内海正文: 視床下部性肥満ラットの膝外分泌特性. *最新医学*, **38**, 245-252 (1983).
- 12) 広瀬良和, 石原一秀, 内海正文, 馬場茂明: Monosodium glutamate 投与による視床下部性肥満ラットの特性 (第2報) - 血中膝, 消化管ホルモンについて. *医学のあゆみ*, **121**, 70-72 (1982).
- 13) Schneeman, B., Inman, M. D. & Stern, J. S.: Pancreatic enzyme activity in obese and lean Zucker rats: A developmental study. *J. Nutr.*, **113**, 921-925 (1983).
- 14) McLaughlin, C. L., Peikin, S. R. & Baile, C. A.: Decreased pancreatic exocrine response to cholecystokinin in Zucker obese rats. *Am. J. Physiol.*, **242**, G612-619 (1982).
- 15) Korc, M., Iwamoto, Y., Sankaran, H., Williams, J. A. & Goldfine, I. D.: Insulin action in pancreatic acini from streptozotocin-treated rats. 1. Stimulation of protein synthesis. *Am. J. Physiol.*, **240**, G56-62 (1981).
- 16) Pierzynowski, S. & Barej, W.: The dependence of exocrine pancreatic secretion on insulin in sheep. *Quart. J. Exp. Physiol.*, **69**, 35-39 (1984).
- 17) Söfranková, A. & Dockay, G. J.: Cholecystokinin and secretin-induced pancreatic secretion in normal and diabetic rats. *Am. J. Physiol.*, **244**, G370-374 (1983).
- 18) Dockray, G. J.: The action of secretin, cholecystokinin-pancreozymin and caerulein on pancreatic secretion in the rat. *J. Physiol.*, **225**, 679-692 (1972).
- 19) Okabayashi, Y., Otsuki, M., Ohki, A., Sakamoto, C. & Baba, S.: Effects of c-terminal fragments of cholecystokinin on exocrine secretion from isolated perfused rat pancreas. *Endocrinology*, **113**, 2210-2215 (1983).
- 20) Lingard, J. M. & Young, J. A.: Beta-adrenergic control of exocrine secretion by perfused rat pancreas in vitro. *Am. J. Physiol.*, **245**, G690-696 (1983).
- 21) Meyer, J. H. & Jones, R. S.: Canine pancreatic responses to intestinally perfused rat

- and products of fat digestion. *Am. J. Physiol.*, **226**, 1178-1187 (1974).
- 22) **MacGregor, I. L., Devency, C., Way, L. W. & Meyer, J. H.** : The effect of acute hyperglycemia on meal-stimulated gastric, biliary and pancreatic secretion, and serum gastrin. *Gastroenterology*, **70**, 197-202 (1976).
- 23) **Grodsky, G. M., Batts, A. A., Bennett, L. L., Vcella, C., McWilliams, N. B. & Smith, D. F.** : Effects of carbohydrates on secretion of insulin isolated rat pancreas. *Am. J. Physiol.*, **205**, 638-644 (1963).
- 24) **Eisenberg, M. M. & Orahod, R. C.** : Vagal stimulation of the exocrine pancreas. *Ann. Surg.*, **173**, 462-466 (1971).
- 25) **Woods, S. C. & Porte, D. Jr.** : Neural control of the endocrine pancreas. *Ann. Surg.*, **173**, 462-466 (1971).
- 26) **Saito, A., Williams, L. A. & Goldfine, I. D.** : Alterations of brain cerebral cortex CCK receptors in the ob/ob mouse. *Endocrinology*, **109**, 984-986 (1983).
- 27) **Morley, J. E. & Levine, A. S.** : The central control of appetite. *Lancet*, **19**, 398-401 (1983).
- 28) **Smith, G. P.** : The peripheral control of appetite. *Lancet*, **9**, 88-89 (1983).
- 29) **West, D. B., Fey, D. & Woods, S. C.** : Cholecystokinin persistently suppresses meal size but not food intake in free-feeding rats. *Am. J. Physiol.*, **246**, R776-787 (1984).
- 30) **Falasco, J. D., Smith, G. P. & Gibbs, J.** : Cholecystokinin suppresses sham feeding in the Rhesus monkey. *Physiol. Behav.*, **23**, 887-890 (1979).
- 31) **Pi-Sunyer, X., Kissileff, H. R., Thonton, J. & Smith, G. P.** : C-terminal octapeptide of cholecystokinin decrease food intake in obese men. *Physiol. Behav.*, **29**, 627-630 (1982).
- 32) 古賀俊逸, 倉田 誠 : 自動化健診受診者における血清生化学的検査成績の肥満度別検討. *日健診誌*, **10**, 17-24 (1983).
- 33) **Raptis, S., Dollinger, H. C., von Berger, L. Schlegel, W., Schröder, K. E. & Pfeiffer, E. E.** : Effects of somatostatin on gastric secretion and gastrin release in man. *Digestion*, **13**, 15-26 (1975).
- 34) **Schrumpf, E., Vatn, M. H., Hanssen, K. F., Semb, L. S. & Myren, J.** : Somatostatin inhibits insulin-stimulated gastrin release and gastric secretion of acid, pepsin, and intrinsic factor (IF) in duodenal ulcer patients. *Scand. J. Gastroenterol.*, **11**, 517-520 (1976).
- 35) **Larsson, L. I., Goltermann, N., Magstris, L., Rehfeld, J. F. & Schowartz, T. W.** : Somatostatin cell processes as pathways for paracrine secretion. *Science*, **205**, 1393-1395 (1970).
- 36) **Orci, L. F., Malaisse-Lague, M., Ravazzola, D., Roviller, D., Reno d, A. E., Perrelet, A. & Unger, R. H.** : A morphologic basis for intercellular communication between A and B cells of the endocrine pancreas. *J. Clin. Invest.*, **56**, 1066-1070 (1975).
- 37) **Woods, S. C., West, D. B., Ensink, J. W. & Smith P. H.** : Ventromedial hypothalamus (VMH) lesions reduce pancreatic somatostatin (SRIF) content. *Diabetes*, **27** (suppl 2), 441 (1978).
- 38) **Domschke, S., Domschke, W., Rosch, W., Konturek, S. J., Sprügel, W., Mitznegg, P., Wunsche, E. & Demling, L.** : Inhibition by somatostatin of secretin-stimulated pancreatic secretion in man : a study with pure pancreatic juice. *Scand. J. Gastroent.*, **12**, 59-63 (1977).
- 39) **Chariot, J., Roze, C., Vaille, C. & Debray, C.** : Effects of somatostatin on the external secretion of the pancreas of the rat. *Gastroenterology*, **75**, 832-837 (1978).
- 40) **Boden, G., Sivitz, M. C. & Owen, O. E.** : Somatostatin suppresses secretin and pancreatic exocrine secretion. *Science*, **190**, 163-165 (1975).
- 41) **Greenberg, G. R., McCloy, R. F., Chadwick, V. S., Adrien, T. E., Baron, J. H. & Bloom, S. R.** : Effect of bovine pancreatic polypeptide on basal pancreatic and biliary outputs in man. *Dig. Dis. Sci.*, **24**, 11-14 (1979).
- 42) **Floyd, J. C. & Vinik, A. I.** : Pancreatic polypeptide. 195-201 In Bloom, S. R. & Polak, J. M. (eds.), *Gut hormones*, 2nd ed. Churchill Livingstone, New York, (1981).
- 43) **Jia, B. Q. & Taylor, I. L.** : Failure of pancreatic polypeptide release in congenitally obese mice. *Gastroenterology*, **87**, 338-343 (1984).

Pancreatic Exocrine and Endocrine Secretion in Hypothalamic Obese Rats Toshio Ueno, Department of Internal Medicine (II) (Director: Prof. Ryoyu Takeda), School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920—J. J. J. Med. Soc., **95**, 999—1007 (1986)

Key words: hypothalamic obese Rat, perfused pancreas, cholecystokinin, pancreatic exocrine-endocrine secretion.

Abstract

We investigated pancreatic exocrine and endocrine secretion stimulated by cholecystokinin (CCK) using an isolated vascularly perfused pancreas of monosodium glutamate (MSG) rat, a hypothalamic obese animal model. Pancreatic endocrine secretion was assessed by radioimmunoassay system of insulin, glucagon and somatostatin. Pancreatic exocrine secretion was assessed by measurement of pancreatic juice volume, protein concentration, and amylase activity. CCK stimulated insulin secretion transiently, but did not effect glucagon secretion. Concentrations of hormones were higher in MSG rats than in normal control rats. CCK also stimulated pancreatic exocrine secretion. Pancreatic juice volume was higher in MSG rats than normal control rats. Conversely, protein output, amylase output and lipase output were lower in MSG rats than normal control rats.

These results suggest that pancreatic exocrine decreased in MSG rats, possibly due to an increased level of a pancreatic hormone such as somatostatin.