

イヌ膵静脈血中C-ペプチドの動態

第 二 編

中枢神経系作動物質の膵 β 細胞におよぼす影響：
Neurotensin, Xenopsin, γ -Hydroxybutyric acid
[GHB], 2-Br- α -Ergocryptine [CB154], Pimozide,
Substance P の膵動脈内負荷

岡山大学医学部第三内科（主任：大藤 真教授）

仁 科 喜 章

（昭和55年1月28日受稿）

Key words: イヌCペプチド, 下垂体摘除, 神経ペプチド
GHB, CB154.

緒 言

中枢神経系の膵内分泌におよぼす影響が注目されているが、その作用機序については、いまだ不明の点が多い。著者は、中枢神経系に作動するいくつかの物質 Neurotensin, Xenopsin, γ -Hydroxybutyric acid (GHB), 2-Br- α -Ergocryptine (CB154), Pimozide, Substance Pの膵 β 細胞におよぼす影響について観察した。Neurotensinはウシ視床下部より抽出された Hypotensive peptide¹⁾でありその後種々の動物の腸管にも存在^{2),3)}することが判明し、膵内分泌にも影響し、血糖上昇作用^{4),5),6),7),8),9)}や ACTH¹⁰⁾、成長ホルモン¹¹⁾等の分泌亢進作用が報告されている。そしてカエル (*Xenopus laevis*) の皮フより抽出された Xenopsin¹²⁾は、Neurotensinと類似のアミノ酸構造を有する Hypotensive peptideであることがわかっている。また、中枢神経系の抑制物質である GHB は、脳内での糖利用を抑制し¹³⁾、成長ホルモン¹⁴⁾および、血中コラーゲン¹⁵⁾の分泌亢進作用の他に体温の低下作用¹⁶⁾もあることが知られている。ドーパミン受容体の特異的刺激性物質とされる CB154が、糖尿病を伴った末端肥大症患者の成長ホルモン分泌の抑

制¹⁷⁾のみならず糖尿病状態の改善¹⁸⁾をもたらすことは周知の事実である。さらに、Pimozide は、ドーパミン受容体の抑制物質^{19),20)}とされている。Substance P は、脳と腸のアルコール抽出物中より発見²¹⁾され、その降圧作用、腸管収縮作用、唾液分泌作用²²⁾が報告されて以来、脊髄後根中にも多量に存在²³⁾し、その Neurotransmitter²⁴⁾、あるいは Neuromodulator²⁵⁾としての役割が注目されてきている。その他の生理作用として、ヒスタミン放出²⁶⁾、膵内分泌作用として、高インスリン血症、高グルカゴン血症、高血糖をもたらせることが報告⁴⁾されている。

今回の実験では、以上の中枢神経系作動物質をイヌ膵動脈内に投与し、膵静脈血中C-ペプチド濃度 (CPR) およびインスリン濃度 (IRI) を経時的に測定した。そして両者を比較検討することによりいまだ作用機序の不明である、これら中枢神経作動物質の膵 β 細胞に対する作用機序をより明らかにしようとして試みた。

また、一部のイヌにおいては、下垂体摘除の膵 β 細胞分泌機能に与える影響を観察した。

実験材料および方法

8～16kgの成熟雑犬を使用し、前報²⁷⁾と同様、

24時間絶食後、ネブタール麻酔下に開腹し上臍十二指腸動脈(臍動脈)および同静脈(臍静脈)にT字型シリコンチューブを挿入し、大腿静脈にはカテーテルを挿入した。なお、4匹のイヌに、側頭部切開により、下垂体を直視下に摘出した後、補充療法を行わず、10-14日後に同様の開腹術を行い各チューブを挿入した。下記負荷実験を行った。

1) Neurotensin 負荷

合成 Neurotensin (10 μ g/kg) の臍動脈内急速投与を行い、臍静脈と大腿静脈より、負荷前15分、10分、0分、負荷後2分、5分、10分、20分、30分、45分、60分、90分、120分に採血し、臍静脈血中C-ペプチド(臍CPR)およびインスリン(臍IRI)を測定し、同時に大腿静脈血糖も測定した。

(2)下垂体摘除犬における Neurotensin 負荷

下垂体摘除犬に対し、実験(1)と同様にして合成 Neurotensin 10 μ g/kgの臍動脈内急速投与を行い、血糖、臍CPRおよび臍IRIの値を経時的に測定した。

(3) Xenopsin 負荷

合成 Xenopsin, 10 μ g/kgの臍動脈内急速投与を行い、血糖、臍CPRおよび臍IRIの分泌動態を実験(1)と同様に経時的に観察した。

(4) GHB 負荷

GHB 500mg/kgおよび100mg/kgの臍動脈内急速投与を行い、大腿静脈と臍静脈より採血し、負荷前15分、10分、0分、負荷後2分、5分、10分、20分、30分、45分、60分、90分、120分における血糖、臍CPRおよび臍IRIの値を経時的に測定した。

(5) CB154 負荷

CB154, 200 μ g/kgの臍動脈内急速投与を行い、大腿静脈と臍静脈より採血し、負荷前15分、10分、0分、負荷後2分、5分、10分、20分、30分、45分、60分、90分、120分における血糖、臍CPRおよび臍IRIの値を測定した。

(6) Pimozide 前処置による CB154 負荷に与える影響

Pimozide 1 mg/kg 筋注の1時間後に CB154, 200 μ g/kgの臍動脈内急速投与を行った。大腿静脈と臍静脈よりの採血は、Pimozide 筋注前、筋注後50分、60分、CB154負荷後2分、5分、10分、20分、30分、45分、60分、90分、

120分に行い、血糖 CPR および臍 IRI の値を測定した。

(7) Substance P 負荷

Substance P 50ng/kg/minの臍動脈内30分間持続投与を行い、大腿静脈と臍静脈より、負荷前15分、10分、0分、負荷開始後2分、5分、10分、20分、30分、45分、60分、90分、120分に採血し、血糖、臍CPRおよび臍IRIの変動を観察した。なお、イヌC-ペプチドは、前報²⁷⁾にて発表した一抗体法、インスリンは二抗体法²⁸⁾で測定し、血糖は、Glucose Osida 法²⁹⁾で測定した。図は、平均値と平均値誤差で表示し基礎値よりの有意差は Wilcoxon の Signed-rank test で求めた。

結 果

(1) Neurotensin 負荷

i) 正常犬に対する Neurotensin の影響 [図 - 1]

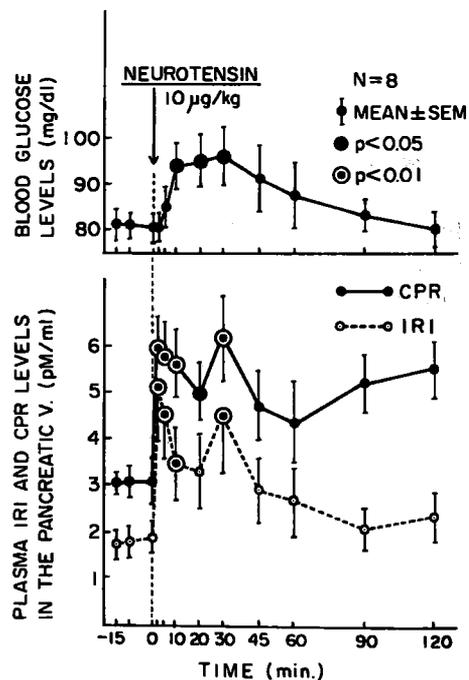


図1. 正常犬における合成 Neurotensin 10 μ g/kgの臍動脈内急速注入時の血糖、臍静脈血中CPRおよびIRI濃度の変動

合成 Neurotensin 10 μ g/kgの臍動脈内急速投与により血糖は10分後より有意に上昇し、30分後には前値81mg/dlが96mg/dlとなり、120分で前

値に復した。膵 CPR は前値3.1pM/mlが、2分以内に急速かつ著明に増加し、6.0pM/mlの頂値を示した後減少したが30分で再び一過性に増加する二峰性分泌動態を示した。膵 IRI は前値1.9 pM/mlが2分後に5.2pM/mlと急速に頂値に達した後、膵 CPR と平行した二峰性の分泌動態を示したが、膵 CPR の値がやや高値を持続する傾向を示した。

ii) 下垂体摘除犬に対する Neurotensin の影響(図-2)

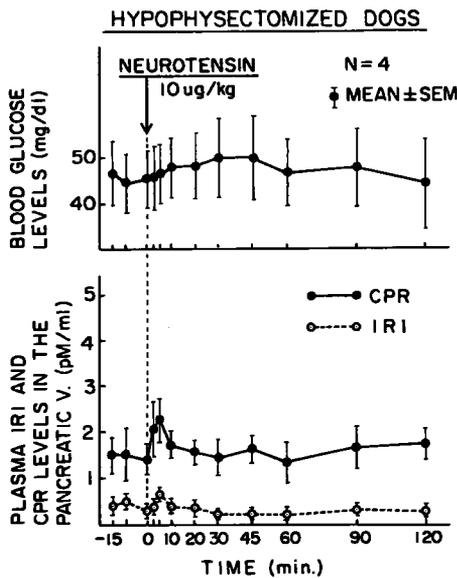


図2. 下垂体摘除犬における合成 Neurotensin 10 μ g/kg膵動脈内急速注入時の血糖、膵静脈血中CPRおよびIRI濃度の変動

下垂体摘除犬においては、負荷前の血糖は46 mg/dlで正常犬の57%と低く、合成 Neurotensin 10 μ g/kgの膵動脈内急速投与による有意な血糖上昇はみられなかった。膵 CPR と膵 IRI の基礎分泌はそれぞれ1.4pM/mlおよび0.29pM/mlであり正常犬に比し、45.2%および15.3%と低下していたが、膵 IRI の基礎分泌がより著明な低下を示した。Neurotensin 負荷により、膵 CPR と膵 IRI とともに、5分後に一過性の増加傾向を認めしたが、その頂値は基礎値より、それぞれ2.3 pM/mlおよび0.7pM/mlと少なく、正常犬でみられた二峰性の分泌動態は認められなかった。

(2) Xenopsin 負荷(図-3)

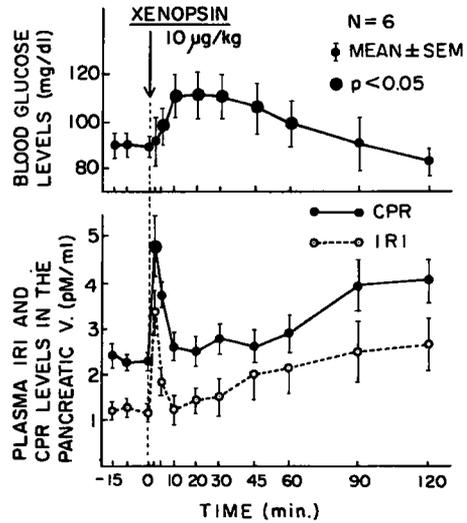


図3. 合成 Xenopsin 10 μ g/kg膵動脈内急速注入時の血糖、膵静脈血中CPRおよびIRI濃度の変動

合成 Xenopsin 10 μ g/kgの膵動脈内急速投与により血糖は5分後より有意に上昇し、10分で111 mg/dlの頂値を示し、前値(90mg/dl)より23%上昇し、90分後に前値に復した。膵 CPR (前値2.3 pM/ml)と膵 IRI (前値1.2pM/ml)は、Xenopsin 負荷直後より急速かつ著明に上昇し、2分で、それぞれ4.8pM/mlおよび3.4pM/mlと頂値を示した後急速に減少し、10分でほぼ前値近くまで復した後、120分にかけて再び漸増傾向を示すほぼ平行した二相性分泌動態を示した。

(3) GHB 負荷

i) GHB 500mg/kg 負荷(図-4)

GHB 500mg/kgの膵動脈内急速投与により、血糖は、10分後に前値(118mg/dl)より8.5%上昇し、頂値128mg/dlを示した後20分ではほぼ前値に復した。膵 CPR (前値2.6pM/ml)と膵 IRI (前値2.0 pM/ml)はともに、GHB 500mg/kg負荷直後より、急速かつ著明に減少し、5分でそれぞれ1.6pM/mlおよび0.7pM/mlと最低値を示した後漸増し、120分ではほぼ前値近くに復する平行した分泌動態を示した。

ii) GHB 100mg/kg 負荷(図-5)

GHB 100mg/kgの膵動脈内急速投与では、血糖(前値94mg/dl)に有意な変化はなかったが、膵 CPR (前値2.6pM/ml)と膵 IRI (前値2.2pM/ml)は、ともに GHB 100mg/kg負荷直後より急

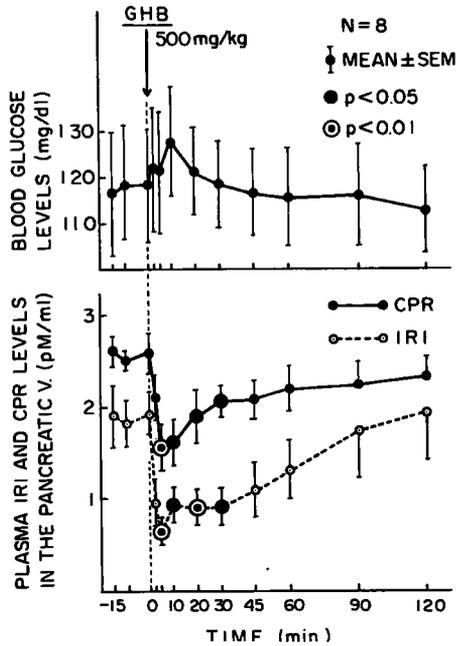


図 4. γ -Hydroxybutyric acid [GHB] 500mg/kg 臍動脈内急速注入時の血糖，臍静脈血中 CPR および IRI 濃度の変動

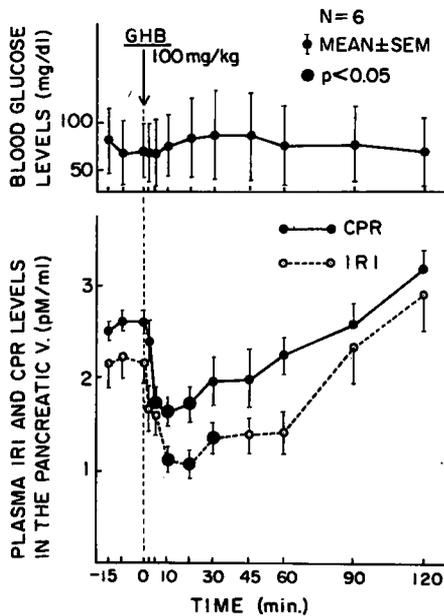


図 5. γ -Hydroxybutyric acid [GHB] 100mg/kg 臍動脈内急速注入時の血糖，臍静脈血中 CPR および IRI 濃度の変動

速に減少し始め臍 CPR は10分で1.6pM/ml，臍 IRI は20分で1.1pM/mlと最低値を示した後漸増し，90分でほぼ前値に復した。両者ともほぼ平行した分泌減少を認めたが，その減少傾向は，臍 IRI の方がやや遷延する傾向を認めた。

(4) CB154 負荷

i) CB154. 200 μ g/kg 単独投与 [図-6]

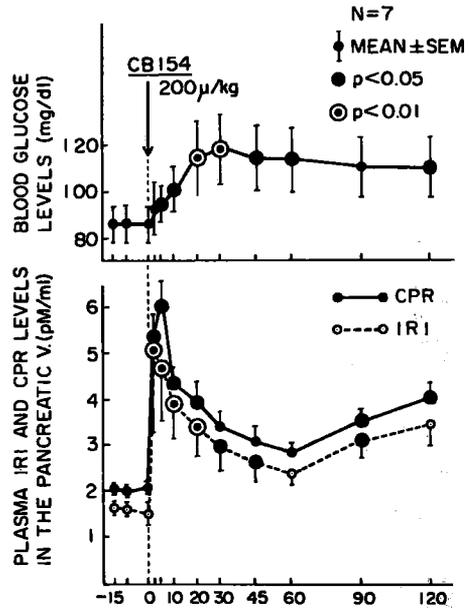


図 6. 2-Br- α -Ergocryptine [CB154] 200 μ g/kg 臍動脈内急速注入時の血糖，臍静脈血中 CPR および IRI 濃度の変動

CB154. 200 μ g/kgの臍動脈内急速投与により，血糖（前値87mg/dl）が5分後より有意に上昇し30分で119mg/dlと+36.8%の上昇を示した後120分まで高値を持続した。臍 CPR（前値2.0pM/ml）と臍 IRI（前値1.6pM/ml）は，ともにCB154 負荷直後より急速かつ著明に増加し，臍 CPR は5分で5.9pM/ml臍 IRI は2分で5.1pM/mlの頂値を示した後60分でそれぞれ2.8pM/mlおよび2.4pM/mlと減少した後漸増するほぼ平行した分泌動態を認めた。

ii) Pimozide 前処置後の CB154 負荷の影響 [図-7]

Pimozide 1mg/kgの筋注により血糖，臍 CPR および臍 IRI に有意な影響はなかったが，CB154 200 μ g/kgの臍動脈内急速投与による初期の血糖上昇はみられず前値103mg/dlが45分後より114

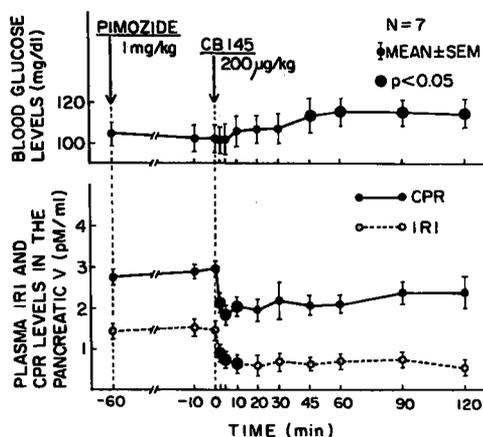


図7. Pimozide 1 mg/kg筋注60分後, 2-Br- α -Ergocryptine [CB154] 200 μ g/kg膵動脈内急速注入時の血糖, 膵静脈血中CPRおよびIRI濃度の変動

mg/dlと+10.7%の上昇を示した。一方膵CPR(前値3.0pM/ml)と膵IRI(前値1.5/pM/ml)も, C-B154単独負荷でみられた二相性の分泌亢進は認められなかった。逆に, CB154負荷直後より, 急速かつ著明な減少傾向を示し, 膵CPRは5分後に1.9pM/mlその後も120分まで低値を持続し両者ともほぼ平行した分泌低下を示したが, 膵IRIは膵CPRに比し低値がやや遷延する傾向を認めた。(5) Substance P 負荷(図-8)

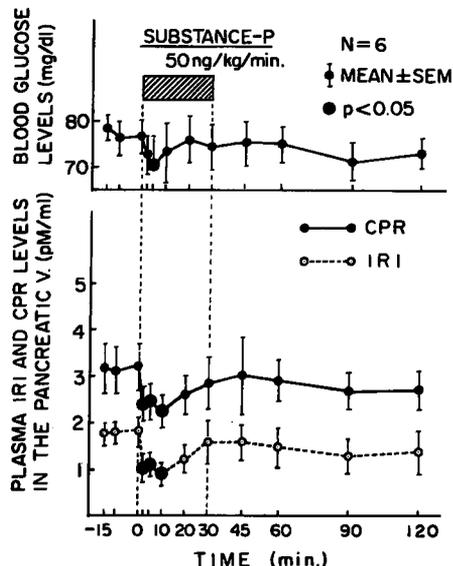


図8. Substance P 50ng/kg/min 膵動脈内30分間持続注入時の血糖, 膵静脈血中CRRおよびIRI濃度の変動

Substance P 50ng/kg/minの膵動脈内30分間持続投与により, 血糖は減少傾向を示した。一方膵CPR(前値3.3pM/ml)と膵IRI(前値1.9pM/ml)とも負荷開始直後より有意に減少し, 10分でそれぞれ2.2pM/mlおよび0.9pM/mlと最低値を示した。そして, その後漸増し負荷終了時には, 前値の90%まで回復したが, その後はほぼ一定の値を持続し, 両者よく平行した分泌動態を示した。

考 察

Neurotensinの血糖上昇作用に関しては, Carrawayら⁵⁾は, 血中インスリン, グルカゴン濃度には影響せず, 肝グリコーゲン分解促進が原因としたのに対し, Brown⁴⁾らMoltz³⁰⁾らはグルカゴン分泌亢進とインスリン分泌抑制による血糖上昇であると報告し, またNagai⁶⁾らはグルカゴンと同時にインスリン分泌も亢進するが血糖上昇は, グルカゴンやカテコラミン分泌が優位に働いたためであると説明している。このように, Neurotensinの膵 β 細胞に対する作用として, 現在, 分泌抑制^{4),10)}, 分泌亢進^{6),7),8),9)}, 不変^{5),31)}等種々の報告がなされている。

今回の実験では, Neurotensin (10 μ g/kg)の膵動脈内急速投与により, 膵CPRと膵IRIの負荷直後におけるほぼ等モル(+3 pM/ml)の分泌増加(第一相)に続いて, 30分後に再び一過性の分泌増加(第二相)が認められ, 両者ほぼ平行した分泌亢進動態を示した。そしてその後の経過では, 膵CPRが膵IRIに比しやや高値を維持する傾向を示した。これは, 両者の肝および末梢での代謝の違い^{32),33)}によるものと思われた。今回の成績は, Brownらの結果と相対するものであるが, その理由として種差, 実験方法, Neurotensinの投与方法, 投与量, 採血部位の違いによるものが考えられる。実際Kitabgiら³⁴⁾は, ラット単離ラ島を用いた実験で, Neurotensinは基礎分泌状態での膵 β 細胞に対しては分泌亢進作用を有し, 高濃度のブドウ糖やアルギニンにより刺激された状態での膵 β 細胞や α 細胞に対しては, 用量反応的に分泌抑制作用を認めたと報告している。

Kawanishiら⁷⁾は, 麻酔犬を用いた今回と同様の実験でNeurotensinによる血圧の低下, 膵血流量の減少と膵 α , β 細胞に対する分泌亢進作

用を伴う血糖の上昇を報告し、膵 IRI の30分後における一過性の分泌増加は血中コーチゾル濃度の上昇によるものであり、下垂体摘除犬では認められなかったとしている。下垂体摘除による血糖の低下やインスリン、グルカゴンの基礎分泌の抑制はよく知られている^{7),35),36),37)}。今回の成績でも血糖は正常犬の56%と低く、膵 CPR と膵 IRI の基礎分泌もそれぞれ45.2%および15.3%と減少していた。ここでC-ペプチドがインスリンに比し下垂体摘出による影響が少なかった理由は不明であるが、一つには下垂体摘出によりC-ペプチドとインスリンの生体内での代謝の違い^{32),33)}がより顕著になった可能性が考えられる。

Xenopsin に関しては、Neurotensin とのアミノ酸構造の比較において両者の活性中心となるC-末端部の類似性^{38),39)}が注目され、降圧作用以外の膵内分泌に対しても同様の作用が推測できる。しかし、今回の成績では、血糖上昇と初期における膵 CPR と膵 IRI のほぼ等モルの分泌増加を示す平行した分泌亢進動態を認めたが、Neurotensin でみられた30分後の一過性増加は示さなかった。またグルカゴン分泌に関しては分泌亢進作用が報告され^{13),40)}、Xenopsin の血糖上昇の原因の一つとして、グルカゴン作用優位が示唆されている。

GHB の膵内分泌作用に関しては、著者ら⁴¹⁾はすでに、膵血流の増加、血糖上昇、インスリン分泌抑制およびグルカゴン分泌亢進を報告しているが、今回の成績でも、GHB の膵動脈内急速投与に対し、膵 CPR と膵 IRI の両者が、ほぼ平行し、用量反応的な分泌抑制反応を示した。GHB には脳での糖利用の抑制¹³⁾やインスリンの拮抗物質である成長ホルモン¹⁴⁾およびハイドロチゾン¹⁵⁾の分泌亢進作用が知られているが、その作用機序は不明である。GHB の膵β細胞に対する直接的分泌抑制作用に対してはドーパミンナージックな刺激を抑制⁴²⁾することによるものと考え、ドーパミン受容体の刺激物質である CB154 が今回の成績で膵β細胞の分泌亢進作用を有し、その特異的抑制物質である Pimozide の前処置により、逆に、分泌抑制作用を示したと関連し、非常に興味深いものである。

CB154 はドーパミン受容体刺激物質^{43),44),45)}とされ、プロラクチン分泌抑制⁴⁶⁾、末端肥大症患者では成長ホルモン分泌抑制作用¹⁷⁾および耐糖

能の改善を認めたとする Thorner ら¹⁸⁾の報告がある。彼らによると CB154 の末端肥大症における耐糖能改善は、末梢での糖利用の改善と成長ホルモン低下による二次的インスリン作用の増強であり、膵内分泌には影響を与えなかったとしている。著者の成績では、CB154 (200 μg/kg) を膵動脈内急速投与することにより血糖上昇(+35%)および膵 CPR と膵 IRI の急速かつ著明な平行した二相性の分泌増加が認められた。また、町田ら⁴⁷⁾はすでに同様の実験で CB154 のイヌ膵グルカゴンの著明な分泌亢進作用を報告している。今回の血糖上昇作用に関しては CB154 が肝での糖代謝に直接的に作用し、糖放出を促進するため、あるいは末梢でのグルカゴン作用優位による血糖上昇等が考えられた。Thorner らの報告と矛盾する理由としては、種差による違いの他、CB154 の膵動脈内急速投与により、経口慢性投与と異なり、末梢での糖代謝やカテコラミン代謝の影響を受けず、CB154 が膵β細胞膜のドーパミン受容体へ直接作用することにより、分泌亢進がもたらされたと考えられる。そして、ドーパミン受容体の特異的にブロックする量の Pimozide¹⁹⁾筋注により血糖上昇の抑制そして膵 CPR と膵 IRI に関しては CB154 単独負荷でみられた著明な二相性の分泌亢進は認めず、逆に負荷直後より、急速かつ有意に減少(-0.8~-0.9 pM)する両者平行した分泌抑制傾向を示し、以後も低値を特続した。このことは、Pimozide でドーパミン受容体をブロックすることにより、カテコラミン代謝に影響¹⁹⁾し、アドレナリンやノルアドレナリンの相対的優位⁴⁸⁾をきたしたことや、インドールアミン系のセロトニン作用⁴⁹⁾の増強により膵β細胞の分泌抑制がおこった可能性が考えられる。また Cools ら⁵⁰⁾の主張するドーパミン受容体の Heterogeneity による CB-154 と Pimozide の作用機序や作用部位の違いによることも考えられた。

Substance P (50 ng/kg/min) の膵動脈内30分間持続投与の開始直後より、膵 CPR と膵 IRI のほぼ等モルの分泌低下がみられ、負荷終了時には前値近くまで復したが、その後もやや低値を持続する平行した分泌動態を示した。

Substance P の膵内分泌作用に関しては、Brown ら⁴⁾がラットに 6 μg 静注し、血糖、インスリン、グルカゴンの変動を観察し、血糖の軽度上

昇初期における血中インスリンの低下とグルカゴンの一過性の上昇を認め、血糖に関しては低濃度の Substance P では影響を与えなかったと報告し、著者の成績とはほぼ一致した結論を得ている。一方 Patton ら⁵¹⁾は、膵灌流実験にて、Substance P の高濃度では、インスリン分泌亢進がみられ、低濃度では不定であり、50~400pM/min の範囲で低濃度になるにしたがいグルカゴン分泌の高反応をひき起こす結果を得ている。今回の実験で使用した濃度は300~400pM/min であり、彼らの結果とは異なるものであるが実験方法で in vitro と in vivo の違いによるものかどうかは、現在のところ不明である。しかし Substance P の作用機序に関しては、神経系において、Ca の初期における膜透過性の低下⁵²⁾作用や Neurotransmitter²⁴⁾あるいは Neuromodulator²⁵⁾としての作用が考えられているが、膵内分泌作用に関しても、その様な機序が考えられた。

結 語

いまだその作用機序あるいは作用部位の明らかでない中枢神経系の作動物質である Neurotensin, Xenopsin, γ -Hydroxybutyric acid [GHB] 2-Br- α -Ergocryptine [CB154], Substance P をイヌ膵動脈内に負荷し、血糖、膵静脈血中C-ペプチド(膵CPR)およびインスリン(膵IRI)の変動を比較検討するとともに、一部のイヌで下垂体摘除の膵 β 細胞分泌能に与える影響を観察し、下記のごとき結果を得た。

1) Neurotensin (10 μ g/kg) の膵動脈内急速投与により血糖は81mg/dlより96mg/dlに上昇し膵CPRは3.1pM/mlが6.0pM/mlに、また膵IRIは1.9pM/mlが5.2pM/mlの平行したほぼ等モルの2分と30分に頂値を有する二峰性分泌亢進を認めた。

2) 下垂体摘除犬において、正常犬に比し、血糖の低下(-14%)と膵CPR(-54.8%)および膵IRI(-84.2%)の基礎分泌の低下を認め、Neurotensin (10 μ g/kg)負荷に対する低反応と第二相の分泌亢進の欠如を観察した。

3) Xenopsin(10 μ g/kg)膵動脈内急速投与により、血糖上昇(+23%)と膵CPR(+10.9%)および膵IRI(+18.3%)の平行した等モルの二相性分泌亢進を認めた。

4) γ -Hydroxybutyric acid [GHB]500mg/kgと100mg/kgの膵動脈内急速投与により、用量反応的な血糖上昇(+9%)と膵CPR(-38%)および膵IRI(-50~-65%)の平行した等モルの分泌抑制を認めた。

5) 2-Br- α -Ergocryptine [CB154]200 μ g/kg膵動脈内負荷により、血糖上昇(+37%)と膵CPR(+195%)および膵IRI(+219%)の平行した等モルの二相性分泌亢進を認めた。

6) Pimozide (1mg/kg)筋注による血糖・膵CPRおよび膵IRIの変化はみられずその後のCB154 (200 μ g/kg)膵動脈内急速投与により、血糖の軽度上昇(+11%)と膵CPR(-37%)および膵IRI(-53%)の平行した等モルの分泌抑制を認めたことより、Pimozideのドーパミン拮抗作用を示唆する成績を得た。

7) Substance P (50ng/kg/min)膵動脈内30分間持続投与より、膵CPR(-33%)および膵IRI(-53%)の平行した等モルの分泌抑制を認めた。

稿を終るにあたり御指導、御校閲を賜った恩師大藤真教授ならびに終始細部にわたる御教示を仰いだ河西浩一講師に深甚なる感謝の意を表します。御協力いただいた糖尿病研究班の諸先生に厚く感謝致します。

文 献

1. Carraway, R., and Leeman, S.E.: The isolation of a new hypotensive peptide, neurotensin, from bovine hypothalam. *J. Biol. Chem.* **248**, 6854-6861, 1973.
2. Orci, L., Baetens, O., Rufenner, Brown, M., Vale, W., and Guillemin, R.: Evidence for immunoreactive neurotensin in dog intestinal mucosa. *Life Sci* **19**, 559, 1976.
3. Helmstaedter, V., Taugner, C., Feurle, G. E., and Forssmann, W. G.: Localization of neurotensin-immunoreactive cells in the small intestine of man and various mammals. *Histochemistry* **53**, 35, 1977.

4. Brown, M., and Vale, W.: Effects of neurotensin and substance-P on plasma insulin, glucagon and glucose levels, *Endocrinology* **98**, 819–822, 1976.
5. Carraway, R., Demers, L., and Leeman, S. E.: Hyperglycemic effect of neurotensin, a hypothalamic peptide. *Endocrinology* **99**, 1452–1462, 1976.
6. Nagai, K., and Frohman, L. A.: Hyperglycemia and hyperglucagonemia following neurotensin administration. *Life Sci.* **19**, 273–280, 1976.
7. Kawanishi K, Goto, A., Ishida, T., Kawamura, K., Nishina, Y., Machida, S., Yamamoto, S., and Ofuji, T.: Potential endocytine effects of hypothalamic peptide "Neurotensin" on pancreas in dogs. *Acta Med. Okayama* **32**, (4), 301–308, 1978.
8. Ukai, M., Inoue, I., and Itatsu, T.: Effect of somatostatin on neurotensin-induced glucagon release and hyperglycemia. *Endocrinology* **100**, 1284–1286, 1977.
9. Kaneto, A., Kaneto, T., Kajinuma, H., and Kosaka, K.: Effects of substance-P and neurotensin infused intra pancreatically on glucagon and insulin secretion. *Endocrinology* **102**, 393–401, 1978.
10. Carraway, R. E.: The isolation, chemical and pharmacological characterization and synthesis of a new hypotensive peptide; neurotensin. In *Ph. D.thesis, Department of Biochemistry, Brandeis University, Waltham, Massachusetts*. University Microfilms, 72–32, 09090, p. 121, 1972.
11. 井村裕夫：神経内分泌学の最近の進歩ホルモンと臨床**25**, 239–245, 1977.
12. Araki, K., Tachibana, S., Uchiyama, M., Nakajima, T., and Yasuhara, T.: Isolation and structure of a new active peptide "Xenopsin" on the smooth muscle, especially on a strip of Fundus from a rat stomach, from the skin of *Xenopus laevis*, *Chem. Pharm. Bull.* **21**, 2801–2804, 1973.
13. Wolfson, L. I., Sakurada, O., and Sokoloff, L.: Effects of γ -Butyrolactone on local cerebral glucose utilization in the rat. *J. Neurochem.* **29**, 777–783, 1977.
14. Oyama, T., and Takiguchi, M.: Effects of gamma-hydroxybutyrate and surgery on plasma human growth hormone and insulin levels. *Agressologie* **11**, 3, 289–298, 1970.
15. Oyama, T., Kudo, T., Shibata, S., and Matsumoto, F.: Effects of gamma-hydroxybutyrate on plasma hydrocortisone concentration in man. *Anesth. Analg.* **47**, (4), 350–354, 1968.
16. Laborit, H.: Sodium 4-hydroxy butyrate. *Int. J. Neuroparmacol.* **3**, 433–452, 1964.
17. Liuzzi, A., Chiodini, P. G., Botalla, L., Cremasoli, G., Müller, E. E., and Silrestrini, F.: Decreased plasma growth hormone (GH) Levels in acromegalics following CB154 (2-Br- α -Ergocryptine) administration. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **38**, 910–912, 1974.
18. Thorner, M. O., Chait, A., Aitken, M., Benken, G., Bloom, S. R., Mortimer, P., Sanders, P., Masson, S. A., and Besser, G. M.: Bromocriptine treatment of acromegaly. *Br. Med. J.* **1**, 299–303, 1975.
19. Andén, N. E., Butcher, S.G., Corrodi, H., Fuxe, K., and Ungerstedt, U.: Receptor activity and turnover of dopamine and noradrenaline after neuroleptics. *Eur. J. Pharmacol.* **11**, 303–314, 1970.
20. Collu, R., Jéquier, J. C., Leboeuf, G., Letarte, J., and Ducharme, J. R.: Endocrine effects of pimozide, a specific dopaminergic blocker, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **41**, 981–984, 1975.
21. Euler, V. S., and Gaddum, J. H.: An unidentified depressive substance in certain tissue extracts. *J. Physiol.* **72**, 74–87, 1931.
22. Chang, M. M., and Leeman, S. E.: Isolation of a sialogic peptide from bovine hypothalamic tissue and its characterization as substance P. *J. Biol. Chem.* **245**, 4784–4790, 1970.
23. Lembeck, F.: Übertragung afferenter Impulse: das Vorkommen und die Bedeutung der Substanz P in den dorsalen Wurzeln des Rückenmarks. *Arch. Exp. Pathol. Pharmacol.* **219**, 197–213, 1953.
24. Otsuka, M.: Hypothalamic substance P as a candidate for the sensory transmitter of spinal dorsal root fibers. *Proc. Int. Congr. Pharmacol.* **6th**, 2, 39–47, 1976.
25. Krnjević, K., and Morris, E.: An excitatory action of substance P on cuneate neurons. *Can. J. Physiol.*

- Pharmacol. 52, 736-744, 1974.
26. Johnson, A. R., and Erdos, E. G.: Release of histamine from mast cells by vasoactive peptide. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 142, 1252-1256, 1973.
 27. 仁科喜章：イヌ臍静脈血中C-ペプチドの動態：第一編，イヌC-ペプチドの測定法の検討ならびに，ブドウ糖およびアルギニン負荷によるC-ペプチドの変動，岡山医学会雑誌，92，237-245，1980.
 28. Morgan, C. R., and Lazzarow, A.: Immunoassay of insulin using a two-antibody system. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 110, 29-32, 1962.
 29. Köhl, C.: Dipping procedure for blood glucose determination with Dextrostix and the Eytone reflectance meter. *Acta. Med. Scand.* 197, 467-469, 1975.
 30. Moltz, T. H., Dobbs, R. E., McCann, S. M., and Fawcett, C. P.: Effects of hypothalamic factors on insulin and glucagon release from the islets of Langerhans. *Endocrinology* 101, 196-202, 1977.
 31. 田中亮一，島健二，熊原雄一，松山辰男，垂井清一郎，沢崎憲夫：ラット灌流腺における Xenopsin, Neurotensin, Substance P のグルカゴン分泌能，日内分泌誌54，23-28，1978.
 32. Katz, A. I., and Rubenstein, A. H.: Metabolism of Proinsulin, Insulin, and C-peptide in the rats. *J. Clin. Invest.* 52, 1113-1121, 1973.
 33. Oyama, H., Horino, M., Matsumura, S., Kobayashi, K., and Suetsugu, N.: Immunological half-life of porcine Proinsulin, C-peptide. *Horm. Metab. Res.* 7, 720-721, 1975.
 34. Kitabgi, T. D., Kitabgi, P., Brazeau, P., and Freychet, P.: Effect of neurotensin on insulin, glucagon and Somatostatin release from isolated pancreatic islets. *Endocrinology* 105, 256-260, 1979.
 35. Malaisse, W. J., Malaisse Lagae, F., King, S., and Wright, P. H.: Growth hormone and pancreatic beta cell function. *Am. J. Physiol.* 215, 423-428, 1968.
 36. Renaud, A., Pinto, J. E. B., Christensen, I. A. F., Rulik, R. C., and Foglia, V. G.: Effect of growth hormone on insulin secretion. *Horm. Metab. Res.* 2, 157-160, 1970.
 37. Ramy, E. R., Van Lan, V., Garcia, M. J., and Penhos, J. C.: Serum immunoreactive insulin in the hypophysectomized dog. Effect of cortisol replacement therapy. *Diabetes* 21 (Suppl. 1), 375, 1975.
 38. Araki, K., Tachibana, S., Uchiyama, M., Nakajima, T., Yasuhara, T.: Isolation and structure of a new active peptide xenopsin on rat stomach strip and some biogenic amines in the skin of *Xeropus laevis*. *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, 23, 3132-3140, 1975.
 39. Carraway, R., Leeman, S. E.: *Peptide: Chemistry, Structure and Biology*, Ann. Arbor Science Publishers, Inc., Michigan, p.p. 679-685, 1975.
 40. 川村攻，石田俊彦，後藤彰夫，仁科喜章，山本伸郎，河西浩一，大藤真：Xenopsin の insulin, glucagon ならびに胃前庭部 gastrin 分泌作用および Somatostatin の効果，日内分泌誌52 (Supple), 416, 1976.
 41. 仁科喜章，町田周治，石田俊彦，山本伸郎，河西浩一： γ -Hydroxybutyric acid (GHB) のイヌ臍内分泌におよぼす影響，日本内分泌学会雑誌，4号，p. 421, 1978.
 42. Roth, R. H., Walters, J. R., and Aghajanian, G. K. *Frontiers in Catecholamine Research*. Pergamon Press, New York, pp. 567-574. 1973.
 43. Corrodi, H., Fuxe, K., Hokfelt, T., Lidbrink, P., and Ungerstedt, U.: Effect of ergot drugs on central catecholamine neurons: evidence for a stimulation of central dopamine neurons. *J. Pharm. Pharmacol.* 25, 409-411, 1973.
 44. Fuxe, K., Corrodi, H., Hokfelt, T., Lidbrink, P., and Ungerstedt, U.: Ergocornine and 2-Br- α -ergocryptine. Evidence for prolonged dopamine receptor stimulation. *Med. Biol.* 52, 121-132, 1974.
 45. Johnson, A. M., Loew, D. M., and vigouret, J. M.: Stimulant properties of bromocryptine on central dopamine receptors in comparison to apomorphine, (+)-amphetamine and L-DOPA. *Br. J. Pharmacol.* 56, 59-68, 1976.
 46. Niswender, G. D.: Influence of 2-Br- α -ergocryptine on serum levels of plovactin and the Estrous Cycle

- in sheep. *Endocrinology* **94**, 612–615, 1974.
47. 石田俊彦, 仁科喜章, 町田周治, 川村攻, 後藤彰夫, 山本伸郎, 河西浩一, 大藤真. : 2-Br- α -Ergocryptine (CB154) の膵内分泌および胃前庭部 gastrin 分泌におよぼす影響. 日本内分泌学会雑誌**53**, 411, 1977.
 48. Basabe, J. C., Farina, J. M. S., Udrisar, D. P., and Chieri, R.: Effect of Pancreatic adrenergic tone modifications prior to glucose-induced insulin secretion. *Horm. Metab. Res.* **9**, 108–113, 1977.
 49. Leiva, A., Tanenberg, R. J., Anderson, G., Greenberg, B., Senske, B., and Goetz, F. C.: Serotoniner-gic activation and inhibitor: Effects on carbohydrate tolerance and plasma insulin and glucagon. *Metabolism* **27**, 5, 1978.
 50. Cools, A. R., and Van Rossum, J. M.: Excitation-mediating and inhibitory-mediating Dopamine-receptors: A new concept towards a better understanding of electrophysiological, biochemical, pharmacological, functional and clinical data. *Psychopharmacologia (Berl.)* **45**, 243–254, 1976.
 51. Patton, G., Brown, M., Dobbs, R., Vale, W., and Unge, R. H.: Effects of neurotensin and substance P on insulin and glucagon release by the perfused dog pancreas. *Metabolism* **25** (Supple. 1), 1465, 1976.
 52. Steinacker, A.: Calcium-dependent presynaptic action of substance P at the frog neuromuscular junction. *Nature* **267**, 19 (May), 1977.

**Immunoreactive dog C-peptide levels in pancreatic vein
Part II: Effects of CNS active agents on pancreatic B cells;
neurotensin, xenopsin, gamma hydroxybutyric acid (GHB)
2-Br- α -ergocryptin (CB154), pimozide, substance-P**

Yoshiaki NISHINA

Third Department of Internal Medicine, Okayama University Medical School,
Okayama, Japan

(Director : Prof. T. Ofuji)

Immunoreactive dog C-peptide [CPR] and insulin [IRI] concentration in the superior pancreaticoduodenal (pancreatic) vein of normal dogs were measured after administration of neurotensin, xenopsin, γ -hydroxybutyric acid [GHB], 2-Br- α -ergocryptine [CB154], pimozide, and substance-P into the superior pancreaticoduodenal (pancreatic) artery. The effect of neurotensin on B cell secretion was studied in hypophysectomized (10th to 14th day post-hypophysectomy) dogs.

In normal dogs, the administration of synthetic neurotensin (10 μ g/kg) induced a mild hyperglycemic response with parallel and biphasic increases in both CPR and IRI levels.

In hypophysectomized dogs, basal levels of pancreatic CPR and IRI were reduced to about 14% and 55% of the control, respectively. Neurotensin had little effect on pancreatic B cell secretion.

Administration of synthetic xenopsin (10 μ g/kg) caused mild hyperglycemia and rapid equimolar increases of CPR and IRI in the pancreatic vein.

GHB had suppressive effects on both CPR and IRI secretion. Administration of a high dose (500 mg/kg) of GHB showed a more marked decrease in CPR and IRI than that of the low dose (100 mg/kg). The degree of suppression in CPR and IRI secretion was nearly equimolar.

A bolus injection of CB154 (200 mg/kg) had caused mild hyperglycemia and biphasic CPR and IRI increases, but after premedication with pimozide (1 mg/kg, i.m.) the same dose of CB154 administration resulted in decrease of CPR and IRI concentrations in the pancreatic vein.

With infusion of synthetic substance-P (50 ng/kg/min) for 30 min, CPR and IRI concentrations in the pancreatic vein were reduced parallel and were nearly equimolar.

The above findings indicated that C-peptide and insulin were released from the B cell in equimolar concentrations after stimulation by various CNS affecting agents.