

中枢神経系作動物質の膵グルカゴン 分泌に対する効果

第二編

2-Bromo- α -Ergocryptine (CB 154),
 γ -Aminobutyric Acid (GABA),
 γ -Hydroxybutyric Acid (GHB)

負荷時のイヌ膵静脈血中の膵グルカゴンの変動

岡山大学医学部第三内科学教室 (主任: 大藤 眞教授)

町 田 周 治

(昭和56年8月24日受稿)

Key words: グルカゴン, CB 154,
Pimozide, GABA, GHB

緒 言

中枢神経系作動物質である neurotensin や substance P などでは、膵内分泌に対する作用についての報告がこれまで多くなされている¹⁻⁵⁾。しかし、2-bromo- α -ergocryptine (bromocryptine; CB 154), γ -aminobutyric acid (GABA), γ -hydroxybutyric acid (GHB) の膵内分泌に関する報告は、わずかに散見されるのみである。そこで、著者は、上記3物質の膵内分泌、特に α 細胞におよぼす影響について観察した。

CB154は、ドーパミン受容体の特異的の刺激物質と言われており^{6,7)}、正常人や乳汁分泌症患者のプロラクチン濃度を減少させる作用をもつ⁸⁻¹¹⁾ことはよく知られている。また、最近では、糖尿病を伴った末端肥大症患者において、成長ホルモンの分泌を抑制する¹²⁾のみでなく、耐糖能を改善する¹³⁾ことが知られ治療に応用されている。

GABAは、1950年、3ヶ所の研究所より別々に、脳内に多量に存在する¹⁴⁻¹⁶⁾ことが明らかにされた。そして、inhibitory axon に存在する物質の中でもっとも多量に存在し、もっとも強い作用をもっており¹⁷⁾、inhibitory neurotransmitter とみなされている^{18,19)}。最近では、GABA受容体についての報告^{20,21)}が多くな

れている。そして、GABAは著明な降圧作用をもち^{22,23)}、脳下垂体ホルモンに対する作用についての報告²⁴⁻²⁶⁾も多いが、その効果は必ずしも一致していない。また、GABAは脳だけでなく、肝、心、腎などにもわずかに含まれている²⁷⁾。特に膵においては、Taniguchiら²⁸⁾やGerberら²⁹⁾により、ストレプトゾトシンによる膵 β 細胞の破壊や、インスリノーマの研究などで、膵Langerhans島、特に β 細胞にGABAが多量に含まれていることが報告されている。

GHBは、GABAが脱アミノ化されて生じた succinic semialdehyde が還元されてきた物質であり (Fig. 1), GABA同様に脳内に多量に存

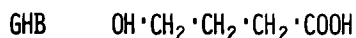
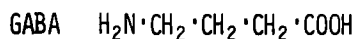


Fig. 1. Structure of γ -aminobutyric acid (GABA) and γ -hydroxybutyric acid (GHB).

在する³⁰⁾。そして、脳内での糖利用を抑制し³¹⁾、成長ホルモン³²⁾、プロラクチン³³⁾、コーチゾル³⁴⁾の分泌亢進作用の他に、体温低下作用もある³⁵⁾ことが知られている。

今回の実験では、上記3種の中枢神経系作動物質をイヌ膵動脈内に直接作用せしめ、血糖、

膵静脈血中グルカゴンおよびインスリン濃度を測定した。また、一部のイヌでは、血圧と膵組織におけるインピーダンスも測定し、薬理学的のみならず、生理的、血行力学的にもこれらの中枢神経系作動物質の膵 α 細胞および膵 β 細胞に対する作用機序を明らかにしようと試みた。

実験材料および方法

体重8~16kgの成熟雑犬を使用し、前報⁵⁾と同様に、24時間絶食後、ペントバルビタール麻酔下に開腹し、上膵十二指腸動脈(以下膵動脈)および同静脈(以下膵静脈)にT字型シリコンチューブを設置し、大腿静脈にはカテーテルを挿入した。

また、大腿動脈の細い分枝における血圧と、膵組織におけるインピーダンスを測定するための装置も設営した。

1) CB154 投与実験

i) CB154 200 μ g/kg 急速投与群

CB154 200 μ g/kgを膵動脈より急速投与し、大腿静脈血中の血糖と、膵静脈血中のグルカゴンとインスリンを、負荷前15分、10分、直前(0分)、負荷後2分、5分、10分、20分、30分、45分、60分、90分、120分に測定した。1例で、血圧とインピーダンスを同時に記録した。

ii) CB154 50 μ g/kg 急速投与群

CB154 50 μ g/kgの膵動脈内急速投与を行い、血糖、膵静脈血中グルカゴン、インスリン濃度を、実験1)-i)と同様に経時的に測定した。

iii) Pimozide 前処置後 CB154 200 μ g/kg 急速投与群

Pimozide 1mg/kg筋注の60分後に、CB154 200 μ g/kgの膵動脈内急速投与を行った。大腿静脈と膵静脈よりの採血は、Pimozide 筋注直前(-60分)、筋注後50分(-10分)、60分(0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、膵静脈血中グルカゴンとインスリンの値を測定した。1例では、血圧と膵組織のインピーダンスを同時に測定した。

2) GABA 投与実験

i) GABA 5mg/kg 30分間持続投与群

GABA 5mg/kgを膵動脈より30分間で持続注

入し、実験1)-i)と同様に経時的に採血し、血糖と膵静脈血中グルカゴン、インスリンを測定した。1例で、血圧とインピーダンスを同時に記録した。

ii) GABA 1mg/kg 5分間投与群

GABA 1mg/kgを5分間で膵動脈より持続注入し、負荷前10分、直前(0分)、負荷開始後0~20秒、20~40秒、40秒~1分、1分~1分20秒、1分20秒~1分40秒、1分40秒~2分、2分~2分20秒、2分20秒~2分40秒、2分40秒~3分、3分~3分20秒、4分~4分20秒、5分~5分20秒と連続的に採血し、膵静脈血中グルカゴンとインスリンを測定した。

iii) GABA 0.1mg/kg 5分間投与群

0.1 mg/kgのGABAを5分間で膵動脈内へ持続投与し、実験2)-ii)と同様に経時的連続採血を行い、膵静脈血中グルカゴン、インスリンの分泌動態を観察した。

3) GHB 投与実験

i) GHB 500mg/kg 2分間投与群

GHB 500mg/kgを膵動脈より2分間で注入し、血糖、膵静脈血中グルカゴン、インスリンを実験1)-i)と同様に経時的に測定した。1例では、血圧、膵組織インピーダンスも測定記録した。

ii) GHB 100mg/kg 2分間投与群

GHB 100mg/kgを2分間かけて膵動脈内に注入し、実験1)-i)と同様に、血糖、膵静脈血中グルカゴン、インスリンを測定し、1例では、血圧、インピーダンスも記録した。

iii) GHB 100mg/kg 5分間投与群

GHB 100mg/kgを5分間で膵動脈より持続投与し、実験2)-ii)と同様に、経時的連続的に採血し、膵静脈血中のグルカゴンとインスリンの変動を観察した。

iv) GHB 10mg/kg 5分間投与群

10mg/kgのGHBを膵動脈より5分間かけて持続注入し、膵静脈血中グルカゴンとインスリンを、実験2)-ii)と同様に測定した。

なお、血糖はGlucose-Oxidase法³⁶⁾、グルカゴンは膵特異抗体30Kを用いるcharcoal-dextran法³⁷⁾、インスリンは二抗体法³⁸⁾で測定し、血圧、膵組織インピーダンスはTasakaらの方法³⁹⁾

で記録した。

各測定値は、Mean ± SEM で図示し、基礎値よりの有意差は Wilcoxon's matched-pairs signed-ranks test で求めた。実験1) - iii) の実験1) - i) に対する有意差は Cochran-Cox's method で検定した。

結 果

1) CB154 投与実験

i) CB154 200µg/kg 急速投与群 (Fig. 2)

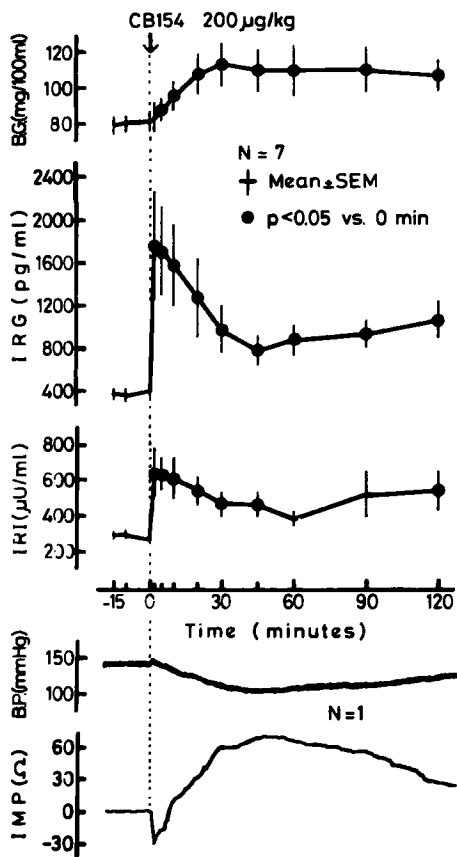


Fig. 2. Levels of femoral venous blood glucose (B.G.), pancreatic venous plasma immunoreactive glucagon (IRG) and immunoreactive insulin (IRI), femoral arterial blood pressure (B.P.) and impedance (IMP) in pancreatic tissue after intrapancreatic administration of 2-bromo- α -ergocryptine (CB154) at a dose of 200 μ g/kg.

大腿静脈血で測定した血糖は、CB154 負荷直後より増加を始め、負荷後30分で前値の139.9%の頂値を示し、その後も有意の高値を持続した。

膵静脈血中グルカゴンは、投与後急速かつ有意に上昇し、2分で前値の447.0%の頂値を示した。その後ゆるやかに減少したが、45分でも197.4%と明らかに高く、その後は再び漸増した。

膵静脈血中インスリンも、負荷後2分で前値の236.3%と急速かつ有意に増加したのち、60分までゆるやかに減少したが、再び増加し、120分では前値の200.3%と有意の高値を示した。

大腿動脈分枝で記録された血圧は、負荷後1分では約5 mmHg 上昇したが、すぐに低下していき、45分で前値より約35mmHg 低い最低値を示した。その後は徐々に回復していったが、実験終了時の120分でも前値より約20mmHg 低かった。

膵組織におけるインピーダンスは、負荷後1分で約30Ω の急速な減少を示したのちは増加を続け、30分で前値より約60Ω 増加した。50分以後は徐々に下降していったが、120分でも前値より高値のままであった。なお、インピーダンスの減少は、組織の血流増加を反映する。

ii) CB154 50µg/kg 急速投与群 (Fig. 3)

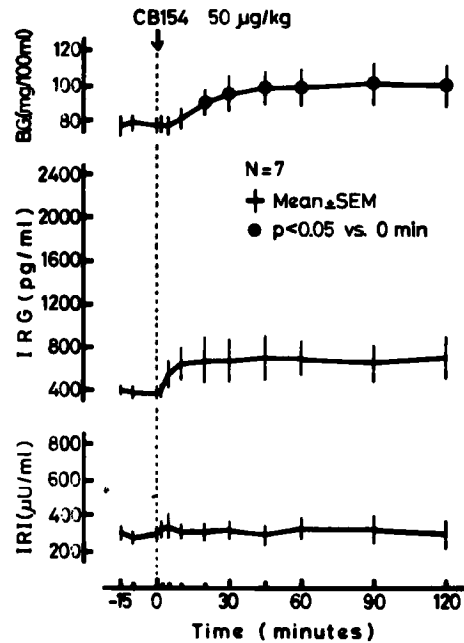


Fig. 3. Levels of femoral venous B.G. and pancreatic venous plasma IRG and IRI after intrapancreatic administration of CB154 at a dose of 50 μ g/kg. Abbreviations are as Fig. 2.

血糖は、投与初期は有意の変動を示さなかったが、次第に上昇をはじめ、20分では前値の116.6%と有意の高値を示し、その後も明らかな高値を示し続けたが、CB154 200 μ g/kg 投与群ほどには増加しなかった。

膵静脈血中グルカゴン α は、投与後ゆるやかに上昇したが、10分以後、前値の約120%と軽度増加した値を維持したのみであった。

膵静脈血中インスリンは、負荷後殆んど有意の変動を示さなかった。

iii) Pimozide 前処置後 CB154 200 μ g/kg 急速投与群 (Fig. 4)

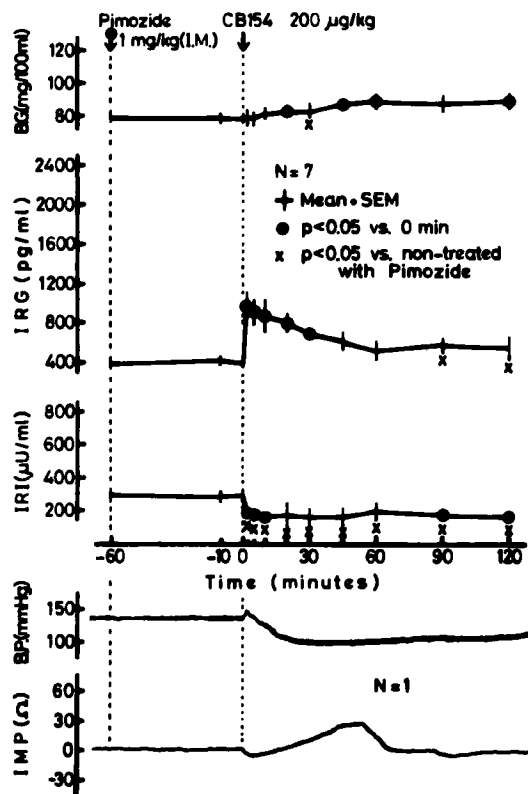


Fig. 4. Levels of femoral venous B.G., pancreatic venous plasma IRG and IRI, and femoral arterial B.P. and IMP in pancreatic tissue after intrapancreatic administration of CB154 at a dose of 200 μ g/kg, after a bolus injection (intramuscularly) of pimozide (1 mg/kg). Abbreviations are as Fig. 2.

血糖は、Pimozide 筋注によっては有意の変動を示さなかった。しかし、CB154 による効果は

抑制され、CB154 投与によりゆるやかに上昇し、CB154投与直前値に比べ、20分、45分、60分、120分では有意の高値を示したが、Pimozide 非処置群よりは、常に低値であった。

膵静脈血中グルカゴン α は、Pimozideの投与のみでは影響されなかった。CB154 投与により急速かつ有意の上昇を示し、2分で前値の249.3%と頂値を呈したが、Pimozide 非処置群における447.0%よりは低値であった。負荷後2分以後は徐々に減少していったが、Pimozide 非処置群のような後半の漸増はみられず、90分、120分では、Pimozide 非処置群と比べ明らかな低値を示した。

膵静脈血中インスリンは、Pimozideによる直接の変動はみられなかったが、CB154 投与により、Pimozide 非処置群とは逆に、2分でCB154 投与直前値の62.4%、5分で58.5%、10分で52.3%と急速かつ有意の減少を示し、実験終了時の120分でも54.0%と明らかな低値を示し、実験1) - i) のPimozide 非処置群と比較すると、CB154 投与直後より実験終了時まで、明らかな低値を示し続けた。

血圧は、Pimozideのみでは変動せず、CB154 投与により2分で約10mmHg増加し、その後減少するというPimozide 非処置群とほぼ同様の変動をきたした。

膵組織のインピーダンスは、Pimozide 筋注によっては影響されなかった。しかし、CB154 投与により5分で約5 Ω しか減少せず、その後の増加も45分から55分まで前値より約30 Ω 増加したのみで、65分からはほぼ前値に復した。

2) GABA 投与実験

i) GABA 5 mg/kg 30分間持続投与群 (Fig. 5)

大腿静脈血で測定した血糖は、注入開始後ゆるやかに増加し、20分まで前値の108.9%と有意に上昇した。そして、注入終了後も高値を続け、実験終了時の120分でも110.8%と明らかに高値のままであった。

膵静脈血中グルカゴン α は、負荷開始後2分まで前値の117.8%、5分で123.1%と増加したが、その後減少し、20分で101.3%の最低値を示した。しかし、その後は再び漸増し、120分では155.3%まで増加した。

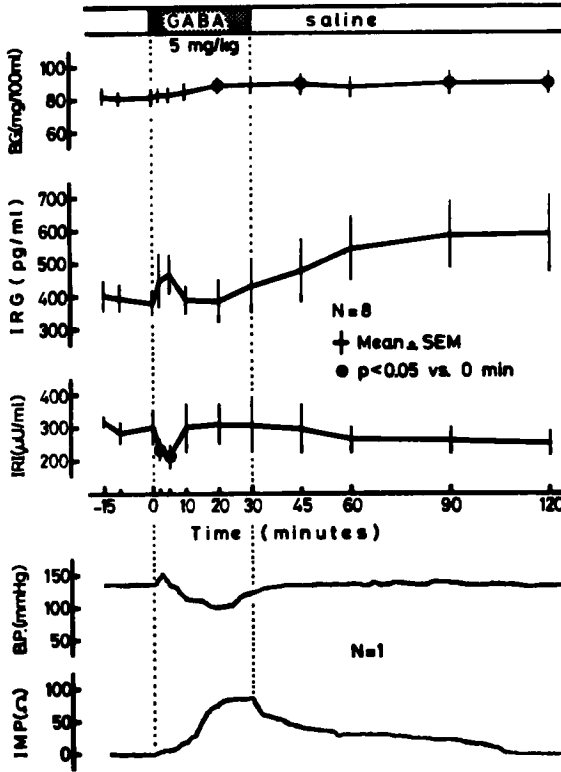


Fig. 5. Effect of intrapancreatic infusion of GABA at a dose of 5 mg/kg for 30 min on the levels of femoral venous B.G., pancreatic venous plasma IRG and IRI, and femoral arterial B.P. and IMP in pancreatic tissue. Abbreviations are as Fig. 1 and Fig. 2.

膵静脈血中インスリンは、GABA 注入開始後急速かつ有意の減少をきたし、2分で76.7%、5分で69.3%の値を示したが、10分ではほぼ前値に復した。そして、45分以後再びゆるやかに減少し、実験終了時の120分では前値の83.0%の低値を示した。

血圧は、GABA 注入開始後2分で一時的に約15mmHg上昇したが、その後は漸減し、20分以前値より約35mmHg低下した。その後、前値に復する傾向をみせ、注入終了時の30分以後はほぼ前値付近の変動を示すにとどまった。

膵組織インピーダンスは、投与開始後ゆるやかに増加し、20分から30分にかけて前値より約80Ωの高値を示したが、注入終了時の30分以後はゆるやかに減少していき、実験終了直前の110分においてはほぼ前値にまで復した。

ii) GABA 1mg/kg 5分間投与群 (Fig. 6)

膵静脈血中グルカゴンは、負荷開始初期には殆んど変動しなかったが、2分以後漸増傾向を示した。

膵静脈血中インスリンは、投与開始により減少し、1分40秒から2分にかけての採血で前値の64.3%にまで有意に低下したが、その後は前値に復する傾向をみせた。

iii) GABA 0.1 mg/kg 5分間投与群 (Fig. 7)

膵静脈血中グルカゴンは、GABA 注入開始により軽度の漸増傾向を示したが、有意ではなかった。

膵静脈血中インスリンは、GABA 投与中の5分間では、殆んど有意の変動を示さなかった。

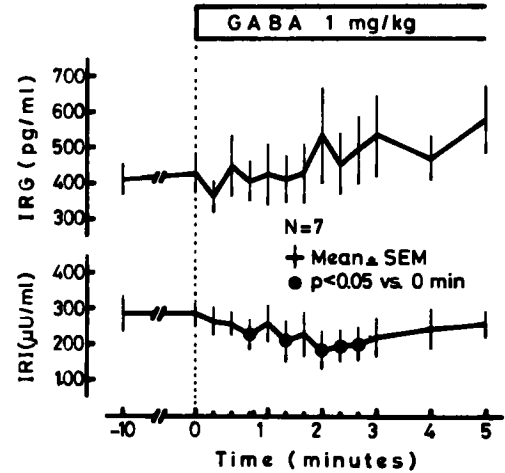


Fig. 6. Effect of intrapancreatic infusion of GABA at a dose of 1 mg/kg for 5 min on the levels of pancreatic venous plasma IRG and IRI. Abbreviations are as Fig. 1 and Fig. 2.

3) GHB 投与実験

i) GHB 500mg/kg 2分間投与群 (Fig. 8)

大腿静脈血中の血糖は、GHB 投与により漸増し、投与後10分で前値の108.9%と有意の増加を示したが、その後はゆるやかに漸減し、前値に復していった。

膵静脈血中グルカゴンは、負荷開始後2分以前値の41.0%と有意の一過性の減少を示したが、すぐに増加し、5分で140.6%、10分で159.9%にまで上昇し、20分で115.5%にまで減少したあとは再び漸増していき、60分以後明らかな高値

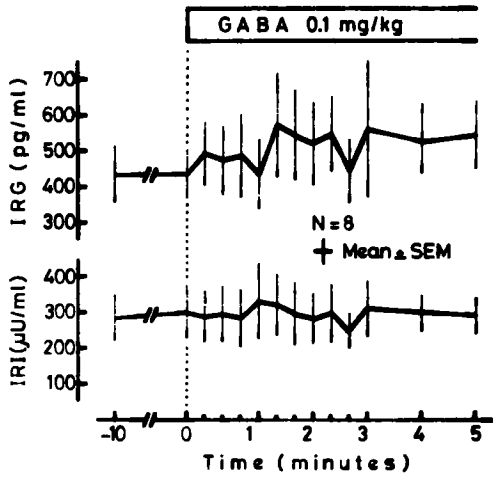


Fig. 7. Effect of intrapancreatic infusion of GABA at a dose of 0.1 mg/kg for 5 min on the levels of pancreatic venous plasma IRG and IRI. Abbreviations are as Fig. 1 and Fig. 2.

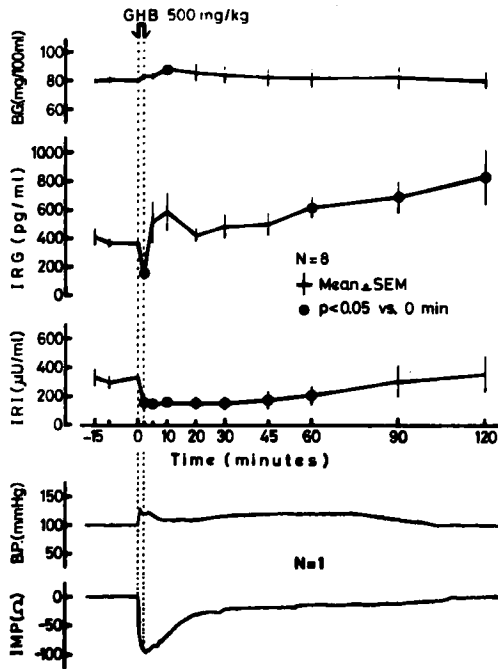


Fig. 8. Effect of intrapancreatic infusion of GHB at a dose of 500 mg/kg for 2 min on the levels of femoral venous B.G., pancreatic venous plasma IRG and IRI, and femoral arterial B.P. and IMP in pancreatic tissue. Abbreviations are as Fig. 1 and Fig. 2.

を示した。

膵静脈血中インスリンは、負荷により急速かつ有意に低下し、2分で46.1%にまで減少し、60分まで有意の低値を維持したが、その後は前値に復する傾向を示した。

血圧は、GHB投与直後、GABAとは逆に、一過性に上昇し、10分でほぼ前値に復した後ゆるやかに漸増したが、実験終了時の120分にはほぼ前値に復した。

膵組織におけるインピーダンスは、負荷開始により急速に減少し、2分で約 -90Ω 、3分で約 -95Ω と最低値を示した後はゆるやかに増加し、120分では負荷前とほぼ同じ抵抗を記録した。なお、前述のように、インピーダンスの減少は組織の血流の増加を反映する。

ii) GHB 100mg/kg 2分間投与群 (Fig. 9)

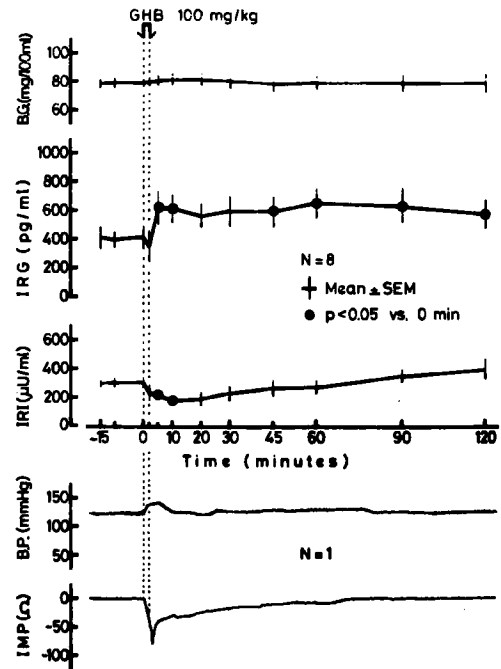


Fig. 9. Effect of intrapancreatic infusion of GHB at a dose of 100 mg/kg for 2 min on the levels of femoral venous B.G., pancreatic venous plasma IRG and IRI, and femoral arterial B.P. and IMP in pancreatic tissue. Abbreviations are as Fig. 1 and Fig. 2.

血糖は、殆んど変動しなかった。

膵静脈血中グルカゴンは、負荷後2分で前値の84.7%にまで軽度に低下したが、5分では150.4%と逆に有意の上昇を示し、その後も前値より高値を示し続けた。

膵静脈血中インスリンは、投与後ゆるやかに減少し、10分で58.2%と有意の最低値を示したが、その後は漸増し、実験終了時の120分では129.7%と逆に軽度の増加を示した。

血圧は、負荷直後より10分まで軽度の上昇を示したにとどまった。

膵組織のインピーダンスは、投与後直線的な減少を示し、3分で約-80Ωを記録したが、その後は徐々に増加し、前値に復していった。

iii) GHB 100mg/kg 5分間投与群 (Fig. 10)

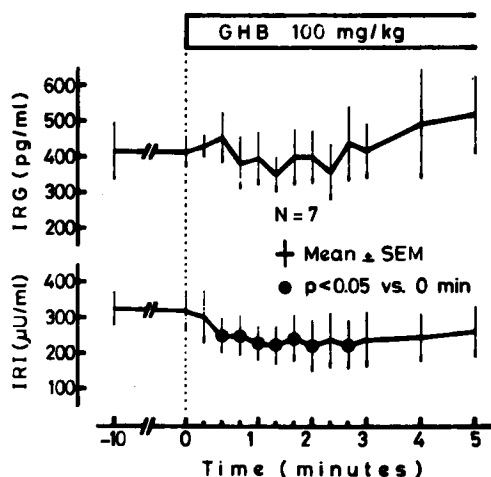


Fig. 10. Effect of intrapancreatic infusion of GHB at a dose of 100 mg/kg for 5 min on the levels of pancreatic venous plasma IRG and IRI. Abbreviations are as Fig. 1 and Fig. 2.

膵静脈血中グルカゴンは、GHB注入開始により、1分から2分にかけて、軽度に低下したが有意ではなく、その後は漸増傾向を示した。

膵静脈血中インスリンは、20秒から40秒にかけての採血で79.1%と、はやくも有意に減少し、その後も実験終了時の5分まで低値を維持した。

iv) GHB 10mg/kg 5分間投与群 (Fig. 11)

膵静脈血中グルカゴンは、殆んど有意の変動を示さなかった。

膵静脈血中インスリンは、軽度の減少傾向を

示したが、有意ではなかった。

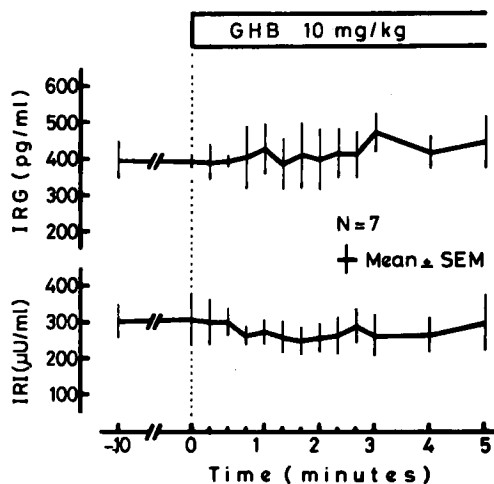


Fig. 11. Effect of intrapancreatic infusion of GHB at a dose of 10 mg/kg for 5 min on the levels of pancreatic venous plasma IRG and IRI. Abbreviations are as Fig. 1 and Fig. 2.

考 按

今回、著者の行ったCB154の膵動脈内急速投与において、CB154 200μg/kgでは血糖の有意増加と、膵静脈血中グルカゴンおよびインスリンの投与直後の急速かつ有意の上昇と実験後半での有意の漸増という二相性の上昇を示し、CB 154 50μg/kgでは血糖の軽度増加、膵静脈血中グルカゴンの軽度上昇、膵静脈血中インスリンの不変というCB154における用量反応的变化をえた。CB154 200μg/kg投与時に同時に記録された血圧と膵組織におけるインピーダンスからは、初期の一過性の軽度の血圧の上昇とその後の持続的の血圧低下を、そして、投与直後の急速な血流増加と10分以後の持続的な血流減少が示唆された。

CB154は、ドーパミン受容体の特異的の刺激物質である^{6,7)}とされ、高プロラクチン血症患者のみでなく、正常人でもプロラクチンの分泌抑制をきたすことが知られ⁸⁻¹¹⁾、ガストリン分泌刺激作用も報告されている⁴⁰⁾。CB154は、正常人では成長ホルモンに影響を与えない¹¹⁾ようであるが、末端肥大症患者では成長ホルモンの分泌抑制をきたす¹²⁾ために、その治療に利用されて

いる。Thornerら¹³⁾は、末端肥大症患者にCB154を経口投与したところ、グルカゴン、インスリンの分泌に変化を生じないで、耐糖能が正常化したことを報告している。そして、彼らは、CB154が末梢のドーパミン受容体を刺激し、消化管運動を抑制したため、OGTTを平低化させた可能性があるとしている。しかし、仁科⁴¹⁾は、著者と同様の実験で、CB154の血糖上昇および膵C-ペプチドと膵インスリンの急速かつ著明な平行した二相性の分泌増加を認め、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るとし、Thornerらの報告¹³⁾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と述べている。

今回の著者の成績は、血糖、膵インスリンについては仁科の報告⁴¹⁾と一致するが、膵α細胞に対する直接的刺激作用と、CB154の用量反応的關係は、これまでの報告にはみられていない。膵α細胞への作用機序に関しては、仁科の考え⁴¹⁾と同様のことが考えられるが、その他に、正常人ではCB154には成長ホルモンへの影響がみられない¹¹⁾にもかかわらず、末端肥大症患者では成長ホルモンの分泌抑制がみられる^{12,13)}ことより、末端肥大症患者では、ドーパミン受容体の量的、質的変化をきたしているため、グルカゴン、インスリンの分泌変化を生じなかった可能性も考えられた。

前述のように、Thornerら¹³⁾はCB154が消化管運動を抑制したために、OGTTが平低化した可能性があるとしているが、今回の著者のCB154膵動脈内急速投与実験では、CB154投与により消化管の著明な痙縮がほぼ全例にみられた。このことは、CB154での治療中に嘔気がよくみられることと合致しているが、この収縮性痙攣により消化運動が抑制されたことは十分に考えられた。

また、ドーパミン受容体の抑制物質である

Pimozide^{42,43)}を1 mg/kg筋注しておく、CB154による血糖上昇および膵グルカゴン増加の抑制がみられ、膵インスリンはCB154単独投与の時とは逆に急速かつ有意に減少し、実験終了時まで低値を持続した。血圧はCB154単独投与時と著変なかったが、膵組織インピーダンスはその増加、減少ともに抑制されていた。

仁科⁴¹⁾は、同様にPimozide筋注により血糖上昇の抑制そして膵C-ペプチドと膵インスリンのCB154負荷による急速かつ有意に減少する両者平行した分泌抑制傾向を示したことを報告している。そして、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し、アドレナリンやノルアドレナリンの相対的優位をきたしたことや、インドールアミン系のセロトニン作用の増強により膵β細胞の分泌抑制がおこった可能性や、ドーパミン受容体のHeterogeneityによるCB154とPimozideの作用機序や作用部位の違いによる可能性などを指摘している。

膵α細胞に対するPimozideとCB154の作用に関しても同様のことが考えられたが、Pimozide前処置によるCB154に対する膵グルカゴンと膵インスリンの影響は異なっていることより、α細胞とβ細胞とでは、ドーパミン受容体の質的または量的な違いがあるものと思われた。

今回のGABAの膵動脈内30分間持続注入実験では、血糖は軽度であるが有意で持続的な増加を示し、膵静脈血中グルカゴンは投与開始初期の軽度増加と投与中止後の漸増という二相性の分泌亢進を示した。膵静脈血中インスリンはGABA注入開始直後に急速かつ有意に一過性に減少し、注入終了後再び漸減した。血圧は負荷開始直後に軽度の一過性上昇を示したがすぐに低下し、GABA投与中は常に前値より低値であった。膵組織のインピーダンスはゆるやかに増加し、注入終了直後より漸減した。この血圧およびインピーダンスより推定される膵組織の血流を考慮すると、実際には、膵グルカゴンはやはり二相性の分泌亢進を、膵インスリンは注入中は減少し、注入終了後、前値に復する傾向を示したと考えられた。

また、GABAの膵内分泌に対する初期相を観

察するために、5分間20秒毎に採血した実験では、GABA 1mg/kgの5分間投与においては、膵グルカゴンは増加傾向を、膵インスリンは有意の減少を示した。GABA 0.1mg/kgを5分間で投与した場合には、膵グルカゴンは軽度の増加傾向を示したが、膵インスリンは殆んど不変であった。

GABAの血糖上昇作用は、膵グルカゴンの増加と膵インスリン減少の結果生じたものと思われる。今回の実験で、GABA投与により、膵グルカゴンの上昇と膵インスリンの減少という結果がえられたが、これは前述のごとく、GABAが膵Langerhans島のなかでも β 細胞にのみ多量に含まれていること^{28,29)}を考えあわせると、GABAは、細胞膜のGABA受容体を介し、膵Langerhans島内での α 細胞と β 細胞、それに恐らくは δ 細胞も含めて、相互間の調節的役割を果たしている可能性も考えられた。また、実験後半での膵グルカゴンの増加については、GABAは血液脳関門を通過しにくいために、中枢神経系のホルモンを介しての影響とは考えにくい。それよりも、血圧の低下による血行力学的変化によりカテコラミンなどの分泌が亢進し、そのために二次的にグルカゴン分泌が増大した⁴⁴⁾可能性が考えられた。

GHB 500mg/kgを膵動脈内に2分間で投与すると、血糖は一過性に有意に上昇し、膵グルカゴンは一過性に減少したのちただちに増加したが20分では前値に復し、その後漸増した。膵インスリンは長時間にわたる有意の減少を示した。しかし、同時に記録した血圧と、負荷開始1分後にはすでに約80 Ω もの減少がみられた膵組織のインピーダンスを考慮すると、膵グルカゴンは実際には初期にそれほどの低下をしたとは思えない。GHB 100mg/kgを2分間で投与すると、膵組織のインピーダンスから推察される血流は増加したが、GHB大量投与時のようには急激ではなかった。この血圧と血流とを考慮すると、GHB 100mg/kgの場合には、血糖は著しい変動を示さず、膵グルカゴンは初期にゆるやかに有意に増加し、その後も高値を持続したと考えられた。また、膵インスリンはGHB 500mg/kg投与よりも軽度かつ短期間の一過性

低下をきたしたと思われた。

初期の変化だけを調べたGHB 100mg/kg膵動脈内5分間投与実験では、膵グルカゴンは2分前後で軽度低下したのちは漸増傾向を示したが、膵インスリンは有意に減少した。GHB 10mg/kgの5分間投与においては、膵グルカゴン、膵インスリン共に著明な変動はみられなかった。

以上のように、血圧と血流の変動を考慮すると、血糖、膵グルカゴンそして膵インスリンは、GABAとGHBとではほぼ同様の変動を示した。そして、GHBの膵内分泌に対する作用機序についてもGABAと同様のことが考えられるものと思われた。

しかしながら、両者の血圧と血流とを比較すると、全く逆の作用がみられたことは、大変に興味深い。GHBはGABAの代謝産物であり(Fig. 1)、GHBの少なくとも一部はGABAとして働くと考えられていた²⁶⁾にもかかわらず、このように相反した結果がえられた理由の1つとしては、GHBはドーパミン受容体に作用し^{45,46)}GABAはGABA受容体^{20,21)}に作用するためであろうと思われた。しかし、濃度が異なるためにGABAの作用が逆転²⁵⁾したという可能性も無視できないものと考えられた。

結 語

中枢神経系作動物質であるCB154、GABA、GHBをそれぞれイヌの膵動脈内に投与し、大腿静脈血中の血糖とともに、膵静脈血中の膵グルカゴンおよびインスリン濃度を測定し、これら3物質の膵内分泌に対する影響を検討して以下の結果をえた。

1) CB154 200 μ g/kg膵動脈内急速投与により、血糖は有意かつ持続的に上昇し、膵グルカゴンとインスリンは有意の二相性の分泌亢進を示したが、膵グルカゴンの増加の方が著明であった。血圧は一過性の軽度上昇後、持続的に低下し、膵組織インピーダンスより推測された血流は急速な一過性の増加後、強い減少を示した。CB154は膵 α 細胞に対し、ドーパミン受容体を介して直接的な刺激作用があると思われた。また、CB154 50 μ g/kgの少量投与では、血糖および膵グルカゴンの上昇は軽度で、膵インスリ

ンは殆んど変動せず、血糖および膵ホルモンに対する CB154 の用量反応的關係がみられた。

2) Pimozide 1mg/kg筋注による血糖、膵グルカゴンおよびインスリンの変化はみられず、その後の CB154 200 μ g/kg 膵動脈内急速投与により、血糖と膵グルカゴンには増加がみられたものの、Pimozide 非処置群と比べ、反応に抑制がみられた。膵インスリンは Pimozide 非処置群とは逆に有意に減少した。血圧は Pimozide 非処置群と比較して差がみられなかったが、血流には抑制効果がみられた。以上より、膵 α 細胞と膵 β 細胞とでは、ドーパミン受容体の質的または量的な差があるものと思われた。

3) GABA 5mg/kg 膵動脈内30分間持続注入において、血糖は軽度の持続的增加を示し、膵グルカゴンは二相性の分泌亢進を、膵インスリンは二相性の分泌低下を示した。血圧は軽度の一過性の増加後すぐに低下し、血流はゆるやかに減少した。

GABA 1mg/kg を膵動脈内に 5 分間投与し、膵内分泌の初期を持続的に観察すると、膵グルカゴンは漸増傾向を示し、膵インスリンは有意に低下し、前実験と同様の結果を示した。一方、GABA 0.1mg/kg の少量投与では、膵グルカゴンは漸増傾向を示したが、膵インスリンには変動がみられなかった。

4) GHB 500mg/kg 膵動脈内 2 分間投与では、血圧は二相性の上昇を、血流は急激な増加を示し、血糖は一過性の増加を、膵グルカゴンは見かけ上は一過性の有意の減少を示したが、血流により補正すると実際には不変または上昇

していると思われ、二相性の分泌亢進を、そして膵インスリンは持続的の低下をきたしたものと思われた。そして、GHB 100mg/kg 2分間投与においても、同様に、一過性に上昇した血圧と急速に増加した血流とを考慮すると、血糖は殆んど不変、膵グルカゴンは持続的の軽度増加、そして膵インスリンは一過性の減少を示したものと思われた。

膵内分泌の初期相を持続的に観察した GHB 100mg/kg を膵動脈内へ 5 分間で投与した実験では、膵グルカゴンは軽度の低下後、上昇傾向をみせ、膵インスリンは持続的の減少を示し、GHB の長期実験とほぼ一致した結果をえた。また、GHB 10mg/kg 5 分間投与では、膵グルカゴンは不変であり、膵インスリンは軽度の低下傾向をみせた。

5) 以上のように、血圧と血流とを考慮すると、膵グルカゴンおよび膵インスリンは、GABA と GHB の投与に対し、ほぼ同様の変動を示したことより、GABA も GHB も膵 α 細胞には分泌亢進的に、膵 β 細胞には抑制的に作用すると思われ、膵内分泌に対する GABA と GHB の作用機序は同じである可能性が示唆された。

謝 辞

稿を終えるにあたり、御指導、御校閲を賜った恩師大藤 眞教授ならびに直接御指導下さった河西浩一講師（現香川医科大学助教授）に深く感謝致します。血圧、組織インピーダンスの測定に御協力いただいた岡山大学薬理学教室の田坂、赤木両先生に深謝致します。

参 考 文 献

1. Brown, M., Villarreal, J. and Vale W.: Neurotensin and substance-P: effects on plasma insulin and glucagon levels. *Metabolism* 25 (suppl. 1), 1459-1461, 1976.
2. Moltz, J.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.
3. Lundquist, I., Sundler, F., Ahren, B., Alumets, J. and Håkanson, R.: Somatostatin, pancreatic polypeptide, substance P, and neurotensin: cellular distribution and effects on stimulated insulin secretion in the mouse. *Endocrinology* 104, 832-838, 1979.
4. 川村 攻: Neurotensin および Xenopsin の膵内分泌におよぼす実験的研究. 岡山医学会雑誌, 92, 1091-1106, 1980.

5. 町田周治：中枢神経系作動物質の膵グルカゴン分泌に対する効果：第一編， Substance P 負荷時のイヌ膵静脈血中の膵グルカゴンの変動。岡山医学会雑誌， **93**， 1009-1018， 1981.
6. Corrodi, H., Fuxe, K., Hökfelt, T., Lidbrink, P. and Ungerstedt, U.: Effect of ergot drugs on central catecholamine neurons: evidence for a stimulation on central dopamine neurons. *J. Pharm. Pharmacol.* **25**, 409-412, 1973.
7. Silbergeld, E.K. and Pfeiffer, R.F.: Differential effects of three dopamine agonists: apomorphine, bromocriptine and lergotrile. *J. Neurochem.* **28**, 1323-1326, 1977.
8. Lutterbeck, P.M., Pryor, J.S., Varga, L. and Wenner, R.: Treatment of non-puerperal galactorrhoea with an ergot alkaloid. *Br. Med. J.* **3**, 228-229, 1971.
9. Besser, G.M., Parke, L., Edwards, C.R.W., Forsyth, I.A. and McNeilly, A.S.: Galactorrhoea: successful treatment with reduction of plasma prolactin levels by brom-ergocryptine. *Br. Med. J.* **3**, 669-672, 1972.
10. del Pozo, E., Brun del Re, R., Varga, L. and Friesen, H.: The inhibition of prolactin secretion in man by CB-154 (2-Br- α -ergocryptine). *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **35**, 768-771, 1972.
11. del Pozo, E. and Audibert, A.: Ergot treatment of nonpuerperal galactorrhoea. *N. Engl. J. Med.* **287**, 723, 1972.
12. Liuzzi, A., Chiodini, P.G., Botalla, L., Cremascoli, G., Müller, E.E. and Silvestrini, F.: Decreased plasma growth hormone (GH) levels in acromegalics following CB154 (2-Br- α -ergocryptine) administration. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **38**, 910-912, 1974.
13. Thorner, M.O., Chait, A., Aitken, M., Benker, G., Bloom, S.R., Mortimer, C.H., Sanders, P., Stuart Mason, A. and Besser, G.M.: Bromocriptine treatment of acromegaly. *Br. Med. J.* **1**, 299-303, 1975.
14. Awapara, J., Landua, A.J., Fuerst, R. and Seale, B.: Free γ -aminobutyric acid in brain. *J. Biol. Chem.* **187**, 35-39, 1950.
15. Roberts, E. and Frankel, S.: γ -Aminobutyric acid in brain: its formation from glutamic acid. *J. Biol. Chem.* **187**, 55-63, 1950.
16. Udenfriend, S.: Identification of γ -aminobutyric acid in brain by the isotope derivative method. *J. Biol. Chem.* **187**, 65-69, 1950.
17. Kravitz, E.A. and Potter, D.D.: A further study of the distribution of γ -aminobutyric acid between excitatory and inhibitory axons of the lobster. *J. Neurochem.* **12**, 323-328, 1965.
18. Otsuka, M.: γ -Aminobutyric acid in the nervous system. In *The Structure and Function of Nervous Tissue*. ed. G.H. Bourne, Academic Press, New York, vol. 4, pp. 249-289, 1972.
19. Okada, Y.: Role of GABA in the substantia nigra. In *GABA in Nervous System Function*, ed. E. Roberts, T.N. Chase and D.B. Tower, Raven Press, New York, pp. 235-243, 1976.
20. Curtis, D.R., Bornstein, J.C. and Lodge, D.: In vivo analysis of GABA receptors on primary afferent terminations in the cat. *Brain Res.* **194**, 255-258, 1980.
21. Kupersmith, M.J. and Lieberman, A.N.: The effect of specific brain lesions on the high affinity binding of GBBA in the substantia nigra. *Brain Res.* **194**, 536-539, 1980.
22. Takahashi, H., Koshino, C. and Ikeda, O.: Relationship between the hypotensive activity and chemical structure of γ -aminobutyric acid in the rabbit. *Jpn. J. Physiol.* **12**, 97-105, 1962.
23. Stanton, H.C. and Woodhouse, F.H.: The effects of gamma-amino-N-butyric acid and some released compounds on the cardiovascular system of anesthetized dogs. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **128**, 233-242, 1960.
24. Potkin, S.G., Gillin, J.C., Rogol, A., Nasrallah, H.A. and Jed Wyatt, R.: Baclofen: lack of effect on

- human plasma prolactin. *Commun. Psychopharmacol.* **2**, 297–300, 1978.
25. Vijayan, E. and McCann, S.M.: The effects of intraventricular injection of γ -aminobutyric acid (GABA) on prolactin and gonadotropin release in conscious female rats. *Brain Res.* **155**, 35–43, 1978.
 26. Koulu, M., Lammintausta, R. and Dahlström, S.: Stimulatory effect of acute baclofen administration on human growth hormone secretion. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **48**, 1038–1040, 1979.
 27. Zachmann, M., Tocci, P. and Nyhan, W.L.: The occurrence of γ -aminobutyric acid in human tissues other than brain. *J. Biol. Chem.* **241**, 1355–1358, 1966.
 28. Taniguchi, H., Okada, Y., Seguchi, H., Shimada, C., Seki, M., Tsutou, A. and Baba, S.: High concentration of gamma-aminobutyric acid in pancreatic beta cells. *Diabetes* **28**, 629–633, 1979.
 29. Gerber, J.C.III and Hare, T.A.: Gamma-aminobutyric acid in peripheral tissue, with emphasis on the endocrine pancreas. Presence in two species and reduction by streptozotocin. *Diabetes* **28**, 1073–1076, 1979.
 30. Fishbein, W.N. and Bessman, S.P.: γ -Hydroxybutyrate in mammalian brain. *J. Biol. Chem.* **239**, 357–361, 1964.
 31. 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.
 32. Oyama, T. and Takiguchi, M.: Effects of gamma-hydroxybutyrate and surgery on plasma human growth hormone and insulin levels. *Agressologie* **11**, 289–298, 1970.
 33. Takahara, J., Yunoki, S., Yakushiji, W., Yamauchi, J., Yamane, Y. and Ofuji, T.: Stimulatory effects of gamma-hydroxybutyric acid on growth hormone and prolactin release in humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **44**, 1014–1017, 1977.
 34. Oyama, T., Takiguchi, M. and Kudo, T.: Effects of gamma-hydroxybutyrate on plasma levels of Acth and cortisol in man. *Agressologie* **10**, 411–414, 1969.
 35. Laborit, H.: Sodium 4-hydroxybutyrate. *Int. J. Neuropharmacol.* **3**, 433–452, 1964.
 36. Kuhl, C.: Dipping procedure for blood glucose determination with Dextrostix and the Eyetone reflectance meter. *Acta Med. Scand.* **197**, 467–469, 1975.
 37. Faloon, G.R. and Unger, R.H.: Glucagon. In *Methods of Hormone Radioimmunoassay*, ed. B.M. Jaffe and H.R. Behrman, Academic Press, New York, pp.317–330, 1974.
 38. Morgan, C.R. and Lazarow, A.: Immunoassay of insulin using a two-antibody system. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **110**, 29–32, 1962.
 39. Tasaka, K. and Akagi, M.: Effects of diphenhydramine, naphazoline and m-amino- α (1-aminoethyl) benzyl alcohol dihydrochloride on the nasal mucosa determined by impedance method: a simple method for evaluation of nasal decongestant. *Pharmacology* **14**, 125–139, 1976.
 40. Kawanishi, K., Ishida, T., Nishina, Y., Machida, S., Yamamoto, S. and Ofuji, T.: Effect of pimozone on bromocriptine-induced gastrin release. *IRCS Med. Sci.* **6**, 369, 1978.
 41. 仁科喜章：イヌ豚静脈血中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), Pimozone, Substance Pの膵動脈内負荷。岡山医学会雑誌，**92**，247–257，1980。
 42. 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**, 303–304, 1970.
 43. Johnson, A.M., Loew, D.M. and Vigouret, J.M.: Stimulant properties of bromocriptine on central dopamine receptors in comparison to apomorphine, (+)-amphetamine and L-DOPA. *Br. J. Pharmacol.* **56**, 59–68, 1976.

44. Gerich, J.E., Keram, J.E. and Forsham, P.H.: Stimulation of glucagon secretion by epinephrine in man. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **37**, 479–481, 1973.
45. Bustos, G. and Roth, R.H.: Effect of γ -hydroxybutyrate on the release of monoamines from the rat striatum. *Br. J. Pharmacol.* **44**, 817–820, 1972.
46. Chéramy, A., Nieoullon, A. and Glowinski, J.: Stimulating effects of γ -hydroxybutyrate on dopamine release from the caudate nucleus and the substantia nigra of the cat. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **202**, 283–293, 1977.

Effects of neuropeptides on pancreatic glucagon secretion.

Part II. Changes of pancreatic glucagon concentrations in the dog pancreatic vein after administration of 2-bromo- α -ergocryptine (CB154), gamma-aminobutyric acid (GABA), and gamma-hydroxybutyric acid (GHB).

Shuji MACHIDA

Third Department of Internal Medicine, Okayama University

Medical School, Okayama 700, Japan

(Director: Prof. T. Ofuji)

Immunoreactive glucagon (using 30K antibodies) and insulin concentrations in the superior pancreaticoduodenal (pancreatic) vein of anesthetized mongrel dogs were measured after administration of 2-bromo- α -ergocryptine (CB154), γ -aminobutyric acid (GABA), and γ -hydroxybutyric acid (GHB) into the superior pancreaticoduodenal artery.

A bolus administration of CB154 (200 μ g/kg) induced a hyperglycemic response with biphasic increases in plasma glucagon and insulin levels. Blood pressure was lowered after a transient slight elevation. Impedance in pancreatic tissue was markedly increased after an initial rapid decrease. The lowered impedance reflects increased blood flow in the tissue. CB154 (50 μ g/kg) administration brought about hyperglycemia and mild hyperglucagonemia. However, the plasma insulin level did not vary. After premedication with pimozone (1 mg/kg, intramuscularly), CB154 (200 μ g/kg) administration caused a mild gradual increase of blood glucose, mild increase of plasma glucagon and significant decrease of plasma insulin concentrations. The premedication had no effect on blood pressure changes. Impedance in pancreatic tissue was slightly increased after a mild transient decrease.

GABA (5 mg/kg) infusion for 30 min induced mild hyperglycemia, biphasic increase of pancreatic plasma glucagon and biphasic decrease of pancreatic plasma insulin concentrations. Blood pressure rose slightly, then gradually fell after a few minutes. Impedance in pancreatic tissue increased slowly. With a GABA (1 mg/kg) infusion for 5 min, the pancreatic plasma glucagon level gradually rose, and the plasma insulin level fell. During a GABA infusion at a dose of 0.1 mg/kg for 5 min, the plasma glucagon level increased slightly, but the plasma insulin level did not vary.

A GHB (500 mg/kg for 2 min) infusion brought about a mild transient hyperglycemia. Although there was an initial decrease in the glucagon concentration, the amount of secreted glucagon seemed unchanged since the volume of blood flow in pancreatic tissue increased markedly during this period. The biphasic increase in glucagon concentration followed. Plasma insulin concentrations decreased significantly. GHB administration at a dose of 100 mg/kg for 2 min had similar effects on insulin and glucagon secretion, and did not cause any change in blood glucose level. The changes in plasma glucagon and insulin levels during 5 min infusion of GHB (100 mg/kg) were tested in more detail. The level of glucagon decreased slightly followed by a gradual increase after a few minutes. The plasma insulin level decreased significantly. GHB (10 mg/kg) infusion for 5 min resulted in no change of plasma glucagon concentration and a mild decrease in plasma insulin concentration.