

## 膵臓外分泌機構における cyclic nucleotides の役割

飯 島 富 士 雄

信州大学医学部薬理学教室  
(主任: 千葉茂俊教授)

## Role of Cyclic Nucleotides in Pancreatic Exocrine Secretion

Fujio IJIMA

Department of Pharmacology, Shinshu University School of Medicine  
(Director: Prof. Shigetoshi CHIBA)

The effects of secretin, pancreozymin, acetylcholine, dopamine, papaverine and nitroprusside on pancreatic exocrine secretion and on pancreatic cyclic nucleotides concentrations were examined in isolated, blood-perfused dog pancreas. Secretin and papaverine increased pancreatic cAMP concentration and stimulated pancreatic  $\text{HCO}_3^-$  secretion. Pancreozymin, acetylcholine and nitroprusside increased pancreatic cGMP concentration and stimulated pancreatic enzyme secretion. Dopamine increased neither pancreatic cAMP concentration nor cGMP concentration and stimulated pancreatic  $\text{HCO}_3^-$  secretion. From these results it is concluded that there are two mechanisms in pancreatic  $\text{HCO}_3^-$  secretion, with one being mediated by cAMP as a second messenger and the other not mediated by cAMP, and that there is a mechanism mediated by cGMP in pancreatic enzyme secretion. *Shinshu Med. J.*, 31:562—572, 1983

(Received for publication August 16, 1983)

**Key words:** pancreatic exocrine secretion, cyclic AMP, cyclic GMP, second messenger  
膵臓外分泌, サイクリック AMP, サイクリック GMP, 第2情報伝達物質

## I 序 論

膵臓の外分泌機能としては胃酸を中和するための  $\text{HCO}_3^-$  の分泌と食物を消化するための消化酵素の分泌の2つがあげられる。これらを含む膵液の分泌を促す生理的的刺激としてホルモン性因子と神経性因子がある。ホルモン性因子としてはおもに十二指腸粘膜から分泌される secretin と pancreozymin があり、その他に gastrin, VIP (vasoactive intestinal polypeptide) および glucagon なども膵液分泌に影響している。一方、神経性因子としては迷走神経が膵臓の外分泌細胞に分布し、その刺激により膵液が分泌される。また交感神経系の外分泌細胞への分布はないとされるが交感神経アミンである dopamine に膵液分泌作用が認められている<sup>1)</sup>。

近年、生体における多くのホルモンの生理作用は細胞内で第2情報伝達物質として cyclic nucleotides を介して発現されることが明らかになってきた<sup>2)</sup>。

そこで本稿では cyclic AMP (cAMP) または cyclic GMP (cGMP) が膵臓の外分泌機構においても第2情報伝達物質として働いているか否かを明らかにするために、薬物の直接作用が観察できる生体位でのイヌ自己血液灌流膵臓標本を用いて、薬物の膵臓外分泌反応に対する影響を分析するとともに膵臓組織中の cAMP および cGMP の動態を測定し考察を加えた。

## II 実験材料および方法

- A 生体位イヌ自己血液灌流膵臓標本の作成  
(図1, 図2)

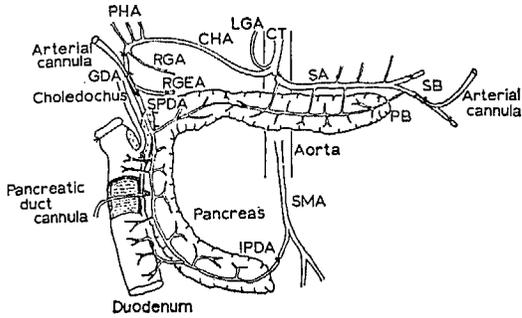


図1 生体位膵臓標本の血管分布

CHA, 総肝動脈; CT, 腹腔動脈; GDA, 胃十二指腸動脈; IPDA, 下十二指腸動脈; LGA, 左胃動脈; PB, 脾枝; PHA, 固有肝動脈; RGA, 右胃動脈; RGEA, 右胃大網動脈; SA, 脾動脈; SB, 脾枝; SMA, 上腸間膜動脈; SPDA, 上十二指腸動脈(文献3)より引用)

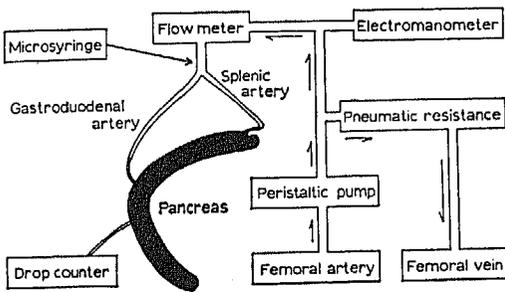


図2 大腿動脈からの自己血液による胃十二指腸動脈および脾動脈を介しての定圧灌流(文献3)より引用)

体重12~20kg の雑種成犬を用いて24時間絶食後, sodium pentobarbital (30mg/kg, i. v.) で麻酔し, 背位に固定して気管に挿管しレスピレーター (Harvard, Model 607) を使用して室内空気で人工呼吸をした。次に左大腿動脈を剝離して動脈は血圧計に継ぎ, 静脈は持続点滴とした。ついで正中位にて開腹し, 主膵管には十二指腸よりカニューレを挿入し, 副膵管は結紮した。さらに胃十二指腸動脈を剝離し, 右胃動脈および右胃大網動脈は結紮した。脾動脈は剝離した後, 胃枝は結紮し脾枝は残して, 脾臓に入る直前で結紮切離し脾臓を摘出した。次に膵臓と胃および膵臓と十二指腸の間の血管を結紮した。続いて総胆管を剝離しカニューレを挿入して胆汁を体外に導き, 胃は幽門部で結紮した。ついで右大腿動脈を剝離した後,

胃十二指腸動脈には順行性に, 脾動脈には逆行性にカニューレを挿入し右大腿動脈よりの血液を蠕動ポンプ (Harvard, Model 1215) を介して灌流させた。この時, 灌流血液は 100mmHg の空気抵抗を介してそれ以上の血液は右大腿静脈にもどし膵臓は 100mmHg の定圧灌流とした。ついで, 下十二指腸動脈は結紮し, 脾動脈も起始部で結紮した。膵臓を灌流した血液は胃十二指腸静脈より体循環にもどした。実験中, 麻酔の持続のために sodium pentobarbital (5mg/kg i. m.) を1時間ごとに投与し, また血液の凝固を防ぐために heparin sodium (200units/kg, i. v.) も1時間ごとに投与した。開腹創にはビニールシートをかけて乾燥を防ぎヒーターを当てて直腸温を38°C~39°C に保つようにした。膵液はカニューレに接続した drop counter で測定した。なお, これらの手術方法については, 既に Hashimoto ら<sup>3)</sup> が述べている。

## B 膵液成分の測定

### 1 HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 濃度の測定

主膵管に挿入したカニューレより採取した膵液をただちに血液ガス分析装置 (Corning, Model 165/2) にかけて測定した。

### 2 蛋白濃度の測定

牛の血清アルブミンを対象として Lowry の方法<sup>4)</sup> に従って比色定量した。

### 3 Amylase 活性の測定

可溶性デンプンを含むリン酸緩衝液を基質とした Amylase-Test (和光) を使用して Caraway の方法<sup>5)</sup> に準じて行った。

## C 膵臓組織中の cAMP および cGMP 含量の測定

A に述べた方法に従って作成した標本に各薬物を投与し, 投与直前と投与後 5分, 30分, 60分と経時的に適当な部位で膵臓の一部(湿重量約1g)を摘出し, ただちに液体窒素で凍結した後, 凍結乾燥器 (Lab-conco, Model 64132) で一昼夜乾燥してから 100mg 定量し, 冷却した5ccの6% TCA (trichloroacetic acid) でホモジェネートし, 遠心分離 (3000 rpm, 4°C, 10min) の後上清を水飽和エーテルで処理して TCAA を除き水層を試料とした。これ以後のサクニール化以降の過程は <sup>125</sup>I-RIA Kit (ヤマサ) を使用して Honma ら<sup>6)</sup> の方法に従って行った。

## D 薬物

使用した薬物は生体内生理活性物質として secretin (Eisai), pancreozymin (Boots), acetylcholine chloride (第一製薬), dopamine hydrochloride

(Sigma)を使用し, phosphodiesterase 阻害剤(PDI)として methylisobutylxanthine (MIX, Sigma), papaverine hydrochloride (大日本製薬), aminophylline (Eisai) を使用し, さらに guanylate cyclase の活性化物質として sodium nitroprusside (Sigma), D<sub>2</sub> 受容体拮抗剤として sulpiride hydrochloride (藤沢), cyclic nucleotide 誘導体として dibutyryl cyclic AMP (Sigma) および 8-bromo cyclic GMP (Sigma) を使用した。薬物は使用直前に 0.9%W/V 食塩水に溶解し胃十二指腸動脈および脾動脈に挿入したカニューレよりマイクロシリンジで投与した。

**E 検定**

有意差の検定はすべて Student's t-test を用いて行った。

**III 結果**

**A 薬物投与による膵液の分泌量, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 濃度, 蛋白濃度の変化 (図3.1~図3.6) (n = 6 ~ 8)**

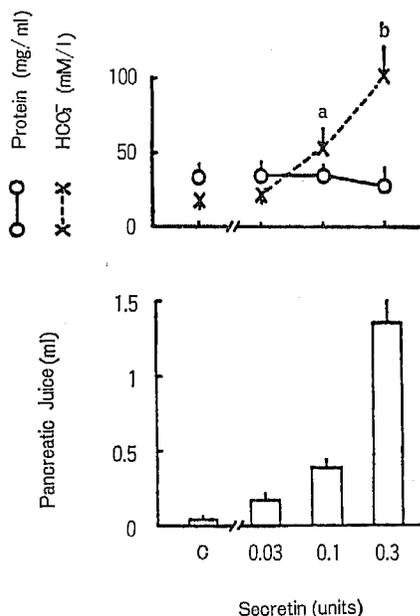
安静時の膵液の外分泌量は 13±5μl/min (平均±標準誤差), HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 濃度は 28±11mM/l および蛋白濃度は36±15mg/ml であった (n=6)。

Secretin (0.03-0.3 units), pancreozymin (0.1-1 units), acetylcholine (10-100μg), dopamine (1-10μg), papaverine (0.1-1mg) および nitroprusside (10-100μg) 投与後の変化を見ると, 膵液の外分泌量は全薬物において用量依存的に増加を示した。しかし HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 濃度は各薬物投与前の control と比べると secretin, dopamine および papaverine の場合において用量依存的に増加したが pancreozymin, acetylcholine および nitroprusside の場合は有意の増加を示さなかった。一方, 蛋白濃度は逆に pancreozymin, acetylcholine および nitroprusside の場合において用量依存的な増加を示したが secretin, dopamine および papaverine の場合は増加しなかった。

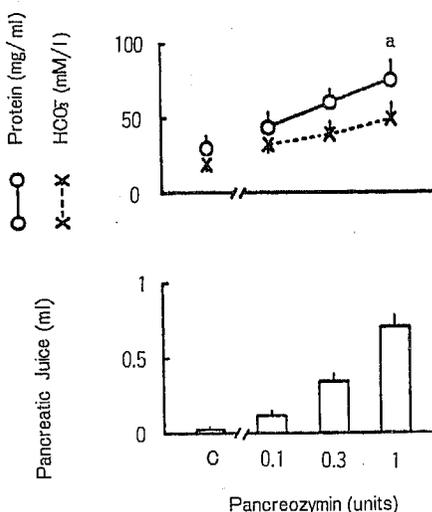
**B 薬物投与による膵液の amylase 活性の変化 (図4) (n = 5)**

安静時の膵液の amylase 活性は 3.2±1.0×10<sup>8</sup> units/ml であった。Pancreozymin (0.1-1unit) および acetylcholine (10-100μg) 投与により amylase 活性は用量依存的に増加を示したが secretin (0.03-0.3 units) および dopamine (1-10μg) 投与後の amylase 活性は変化しなかった。

3.1



3.2



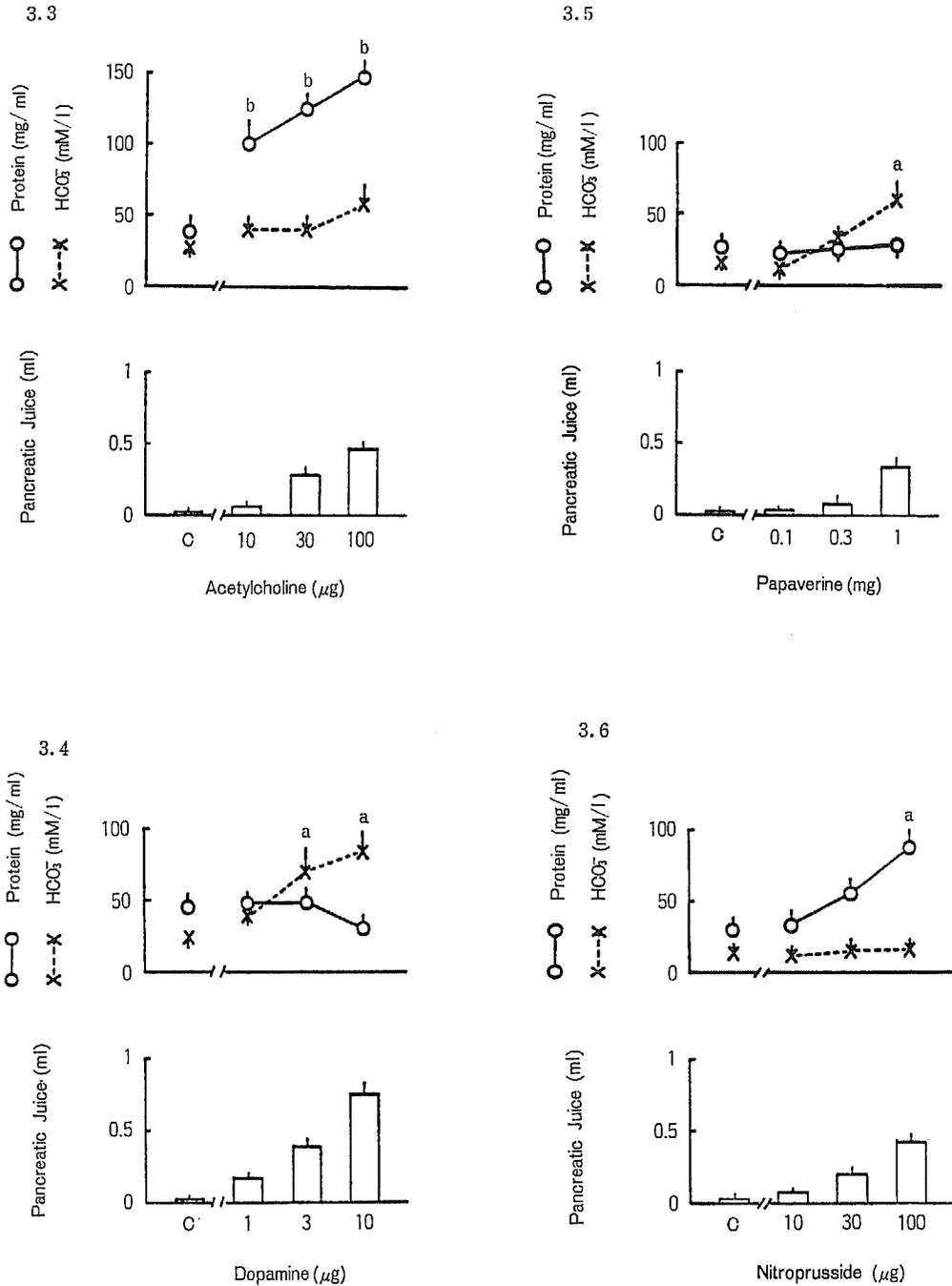


図 3.1~図 3.6 薬物投与による膵液の分泌量, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 濃度, 蛋白濃度の変化。C(投与前)の pancreatic juice は ml/min の値を示す。<sup>a</sup>p<0.05, <sup>b</sup>p<0.01 (n=6~8, 平均値±標準誤差)

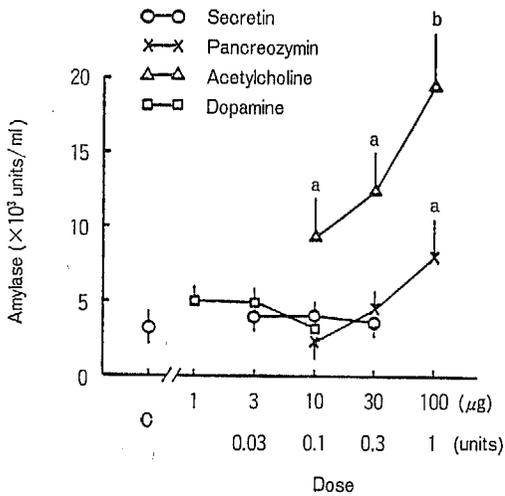


図4 薬物投与による膵液 amylase 活性の変化。  
<sup>a</sup>p<0.05, <sup>b</sup>p<0.01 (n=5, 平均値±標準誤差)

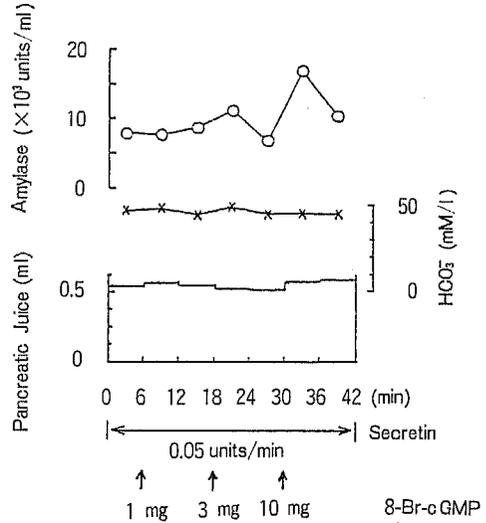


図6 8-Br-cGMP の amylase 分泌作用

**C Dibutyryl-cyclic AMP (di-cAMP) および PDI 類の膵液分泌作用 (図5) (n=4~6)**

cAMP の誘導体で細胞膜を通過しやすいと考えられる di-cAMP (0.3-3mg) に膵液外分泌作用が認められた。また papaverine と同様に PDI 作用を持つ MIX (0.03-0.3mg) および aminophylline (0.3-

3mg) にも膵液外分泌作用があり、その強さは MIX> papaverine > aminophylline の順であった。

**D 8-Bromo-cyclic GMP (8-br-cGMP) の効果 (図6)**

cGMPの誘導体で細胞膜を通過しやすいと考えられる 8-br-cGMP (1-10mg) は secretin (0.05 units/

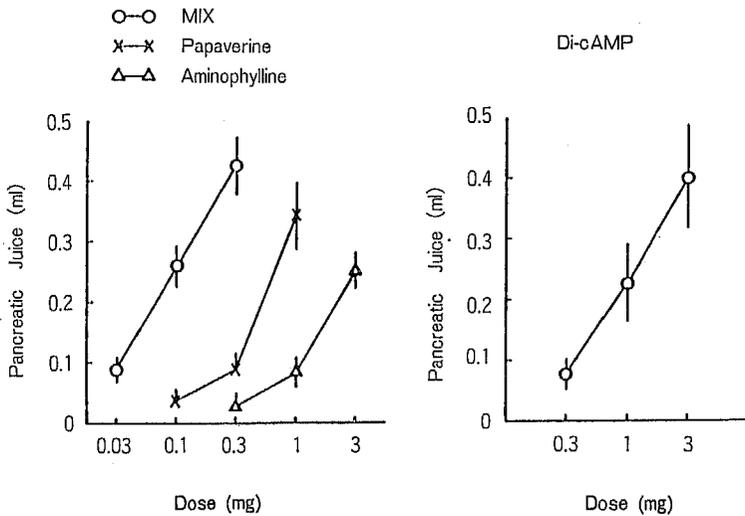


図5 Di-cAMP および PDI 類の膵液分泌作用  
 (n=4~6, 平均値±標準誤差)

min)による膵液分泌亢進時における膵液の amylase 濃度を用量依存的に増加させた。

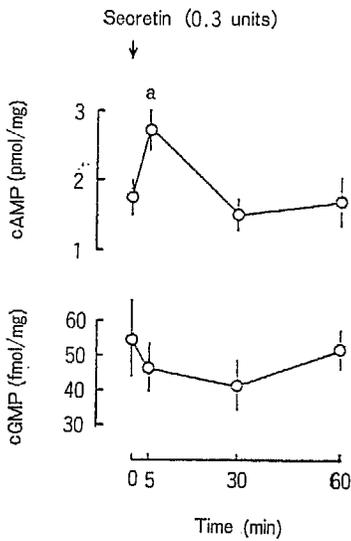
**E 薬物投与後の膵臓組織中の cAMP および cGMP 含量の経時的变化 (図7.1~図7.6) (n = 4~8)**

薬物投与前の膵臓中の cAMP 含量は  $2.13 \pm 0.23$  pmol/mg 乾燥重量, および cGMP 含量は  $47 \pm 4$

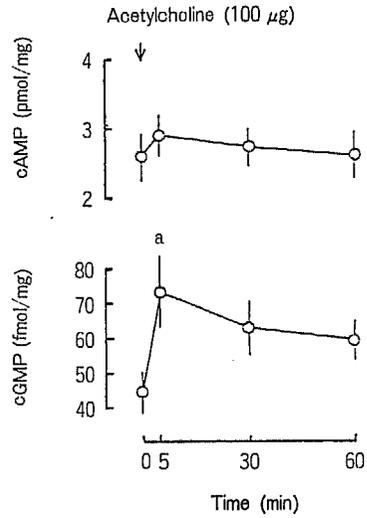
fmol/mg 乾燥重量であった (n=10)。

Secretin (0.3units), pancreozymin (1 unit), acetylcholine (100 $\mu$ g), dopamine (10 $\mu$ g), papaverine (1 mg) および nitroprusside (100 $\mu$ g) 投与後の変化を見ると, 膵液分泌が亢進している投与5分後に cAMP 含量が各薬物投与直前の値と比べて有意の増加を示したのは secretin および papaverine

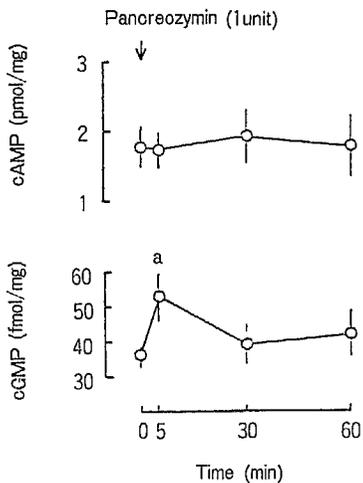
7.1



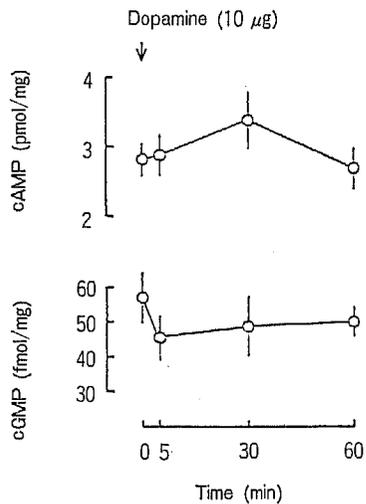
7.3



7.2



7.4



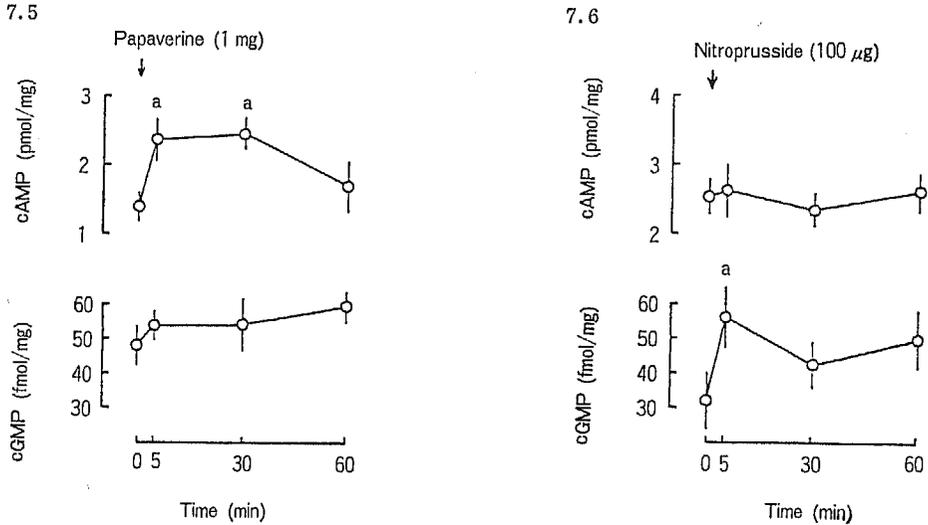


図 7.1~図 7.6 薬物投与後の膵臓組織中の cAMP および cGMP 含量の経時的変化。<sup>a</sup>p<0.05 (投与直前と比較) (n = 4~8, 平均値±標準誤差)

の場合だけであった。一方、薬物投与5分後に cGMP 含量が有意の増加を示したのは pancreozymin, acetylcholine および nitroprusside の場合であった。また dopamine 投与後は cAMP 含量も cGMP 含量も有意の変化を示さなかった。

**F MIX の相乗効果 (図 8) (n = 4~6)**

強力な PDI 作用を持つ MIX を用いて単独では膵液外分泌作用の無い用量の 10µg/min を灌流して secretin (0.03-0.3 units), pancreozymin (0.1-1 units) および dopamine (1-10µg) による膵液外分泌に対する影響を見た。MIX は secretin 各用量投与による膵液外分泌に対して相乗効果を有していたが

pancreozymin および dopamine による膵液外分泌に対しては影響を与えなかった。

**G Sulpiride の阻害効果 (図 9) (n = 4~6)**

選択的な D<sub>2</sub> 受容体拮抗剤としての作用を持つ sulpiride (0.3, 1 mg) を使用して dopamine (1-10 µg), secretin (0.1, 0.3 units) および pancreozymin (0.3, 1 unit) の膵外分泌作用に対する効果を見た。Sulpiride は dopamine 各用量投与による膵液外分泌を用量依存的に阻害したが secretin および pancreozymin による膵液外分泌反応は阻害しなかった。

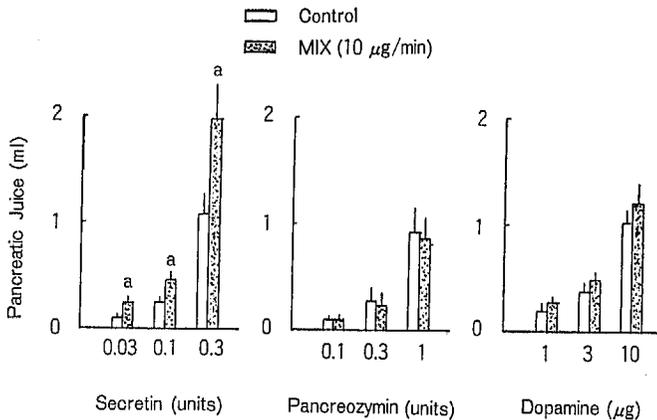


図 8 MIX の相乗効果  
<sup>a</sup>p<0.05 (n = 4~6, 平均値±標準誤差)

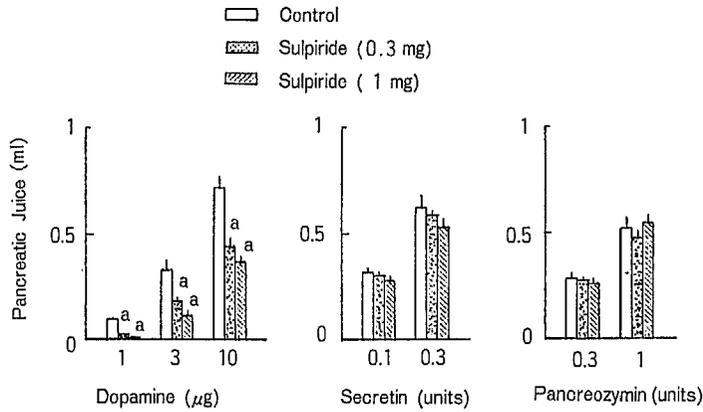


図9 Sulpiride の阻害効果  
Sulpiride 投与 2 分後に各薬物を投与した。  
<sup>a</sup>p<0.05 (n=4~6 平均値±標準誤差)

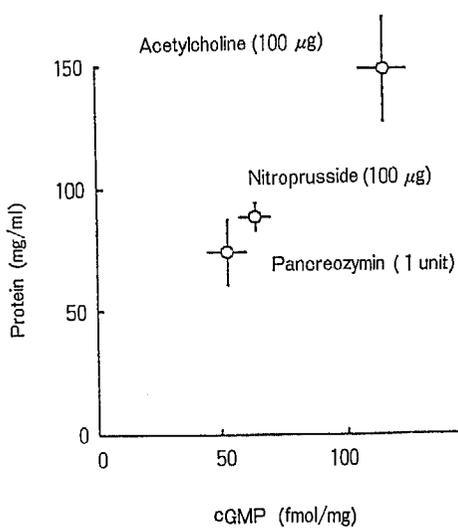


図10 組織中の cGMP 含量と膵液の蛋白濃度  
(n=6~8, 平均値±標準誤差)

#### IV 考 察

##### A 実験方法について

##### 1 生体位イヌ自己血液灌流膵臓標本

本実験に使用した生体位イヌ自己血液灌流膵臓標本は Hashimoto ら<sup>3)</sup>により開発されたもので、その特徴は生体内において膵臓を他の臓器と隔離し自己血液で灌流するため、薬物の直接反応を観察でき、しかも長時間安定した反応を得られることである。すなわち、

胃は幽門部で結紮し胃内容物が十二指腸に流入するのを防ぎ、胆汁も体外に導いて十二指腸からの消化管ホルモンの分泌を抑制する。また血管は胃十二指腸動脈、脾動脈脾枝を保存して右大腿動脈からの血液で灌流し他の膵臓・十二指腸間および膵臓・胃間の門脈などすべて結紮するため、内因性の secretin, pancreozymin および gastrin などの消化管ホルモンの門脈を介しての直接の影響は除外できる。次に迷走神経は胃小彎に沿って、または肝胃十二指腸物帯より膵臓に分布するが、膵臓と他の組織との間は胃十二指腸動脈および脾動脈を残して結紮してあり、これらの動脈もカニューレ挿入後結紮するので上位からの迷走神経を介しての影響は無視できる。このように生体位イヌ自己血液灌流膵臓標本は内因性のホルモンおよび神経系の関与を取り除いた薬物の直接反応を観察できる標本と考えられるが、実際に本実験においても標本を作成してから7~10時間は再現性のある安定した薬物反応が認められた。

##### 2 膵臓組織中の cAMP および cGMP 含量の測定

Cyclic nucleotides の測定法として protein binding assay (PBA) と radioimmunoassay (RIA) が広く行われている。PBA は除蛋白およびカラム等による精製操作が必要であるが結合蛋白や放射性リガンドは安定であり使用しやすい。本実験では RIA を使用したが、RIA は特別な精製操作なしに直接測定できる点が優れている。さらに今回使用した <sup>125</sup>I-RIA Kit (ヤマサ)は試料をサクシニール化することにより

測定感度が高められており、本実験におけるような低濃度の試料の測定に適していると考えられた。また膵臓からの組織の採取は切除しやすい適当な部位で行ったが、膵臓は容積の82%が外分泌細胞であり<sup>7)</sup>、しかも均一な組織であるからどの部位から組織を採取しても大部分が外分泌細胞と考えられる。事実、Caseら<sup>8)</sup>も述べているように本実験の予備実験として行った結果でも同一犬から数時間に及んで適当に採取した膵臓組織中の cAMP および cGMP 含量の変動は10%以内であった。

## B 結果について

### 1 cAMP と膵臓の $\text{HCO}_3^-$ 分泌作用

組織中の cAMP 含量を増加させる secretin および papaverine (図7.1, 7.5) はともに膵液の  $\text{HCO}_3^-$  濃度を上げて分泌を亢進している (図3.1, 3.5)。Secretin が膵臓の cAMP 含量を増加させて膵液分泌を亢進することは Case ら<sup>8)</sup> および Albano ら<sup>9)</sup> によっても報告されている。また papaverine が PDI 作用を持ち組織中の cAMP 含量を増加させることは Endoh ら<sup>10)</sup> が心筋で報告している。Papaverine 以外で PDI 作用を持つ薬物である MIX および aminophylline にも膵液外分泌作用があり、その強さの順は  $\text{MIX} > \text{papaverine} > \text{aminophylline}$  であった (図5)。これはこれらの薬物の PDI 作用の強さの順<sup>11)12)</sup> とほぼ一致している。また PDI 作用を持つこれらの薬物は血管拡張作用もあり膵血流量も増加させるが血流量の変化は膵液分泌に影響を与えない<sup>13)</sup>。したがってこれらの PDI 類の膵液外分泌作用は secretin と同じく組織中の cAMP 含量の増加による可能性が高い。さらに MIX は secretin の膵液分泌作用に対して相乗効果を持っている (図8)。これは MIX の PDI 作用により secretin による組織中の cAMP 含量増加が增強されたためと考えられる。また cAMP の誘導体で細胞膜を通過しやすい di-cAMP 自身にも膵液外分泌作用が認められた (図5)。これは Case と Scratcherd<sup>14)</sup> の報告とも一致している。これらの結果はいずれも cAMP が secretin 様の作用、すなわち  $\text{HCO}_3^-$  濃度上昇による膵液分泌亢進を介在する細胞内の第2情報伝達物質として働いていることを示唆していると考えられる。

### 2 cGMP と膵臓の消化酵素分泌作用

組織中の cGMP 含量を増加させる薬物、pancreozymin, acetylcholine および nitroprusside (図7.2, 7.3, 7.6) はいずれも膵液の蛋白濃度を上げて

分泌を亢進している (図3.2, 3.3, 3.6)。さらに amylase 活性に対する効果を見ると蛋白濃度を上げる pancreozymin や acetylcholine はいずれも amylase 活性を増加させる (図4)。Pancreozymin および acetylcholine が膵液分泌を亢進させると同時に細胞内の cGMP 含量を増加させることは Robberecht ら<sup>15)</sup> および Albano ら<sup>9)</sup> も報告している。また guanylate cyclase に対して活性化作用を有し、細胞内の cGMP を増加させると考えられる nitroprusside<sup>16)</sup> について Gardner と Rottman<sup>17)</sup> は guinea pig の遊離膵腺房細胞を用いた実験で cGMP 含量の増加は認められたが amylase の分泌は増加しなかったと報告しているが本実験の生体位イヌ自己血液灌流膵臓標本の結果では cGMP 含量も蛋白濃度も増加させている。この2つの結果の相違は種差または実験方法の違いによると思われる。また cGMP の誘導体で細胞膜を通過しやすい 8-br-cGMP の作用を見ると secretin による膵液分泌亢進時に amylase 濃度を増加させている (図6)。さらに pancreozymin, acetylcholine および nitroprusside の cGMP 含量の増加作用と膵液の蛋白濃度増加作用との関係を見ると図10に示すごとく、cGMP 含量が増加しているほど蛋白濃度の増加も強い。ところで膵臓の消化酵素分泌作用における細胞内の第2情報伝達物質は  $\text{Ca}^{++}$  であるとする報告もある<sup>18)19)</sup>。 $\text{Ca}^{++}$  と膵臓の消化酵素分泌について今回は検討してないが、すでに報告されているように<sup>20)21)</sup> 灌流液から  $\text{Ca}^{++}$  を除去することにより酵素分泌が強く抑制される事実だけを見ても  $\text{Ca}^{++}$  の関与は強く示唆される。また一方、cAMP に消化酵素分泌作用があるとの報告<sup>22)23)</sup> もあるが、これは遊離膵腺房細胞を用いた結果であり外分泌細胞全体に対する cAMP の働きを現してはいないと考えられる。以上より膵臓の消化酵素分泌に対して cGMP はそれ自体または  $\text{Ca}^{++}$  との関連においてホルモンの細胞内の伝達物質としての役割を果たしているものと考えられる。

### 3 Dopamine による膵臓の $\text{HCO}_3^-$ 分泌作用

Dopamine は secretin および papaverine と異なり組織中の cAMP 含量を増加させることなく (図7.4)、膵液の  $\text{HCO}_3^-$  濃度を上げて分泌を亢進させた (図3.4)。そこで dopamine の膵液分泌作用と cAMP との関連の有無をさらに検討するために強い PDI 作用を持つ MIX を使用してその相乗効果を見た。図8に示すように MIX は secretin に対しては相乗効果を有していたが dopamine に対しては相乗効果を有してい

なかった。この結果は dopamine による  $\text{HCO}_3^-$  濃度上昇による膵液分泌亢進は secretin と異なり、cAMP を介していないことを示唆していると考えられる。また dopamine の受容体には大きく分けて cAMP を介して生理作用を発現する  $\text{D}_1$  受容体と cAMP を介することなく生理作用を発現する  $\text{D}_2$  受容体があると考えられている<sup>24)</sup>が dopamine による膵臓外分泌作用は  $\text{D}_2$  受容体拮抗剤である sulpiride によって用量依存的に抑制された (図9)。これらはいずれも dopamine による膵臓の  $\text{HCO}_3^-$  分泌作用は cAMP を介さない  $\text{D}_2$  受容体による効果であることを示していると考えられる。

## V 結 語

生体位イヌ自己血液灌流膵臓標本を使用して、膵臓外分泌反応と cyclic nucleotides との関係を検討し、以下の結論を得た。

1 Secretin および papaverine は組織中の cAMP 含量を増加させて膵臓の  $\text{HCO}_3^-$  分泌を促進する。

2 Pancreozymin, acetylcholine および nitroprusside は組織中の cGMP 含量を増加させて膵臓の消化酵素分泌を促進する。

3 Dopamine は組織中の cAMP および cGMP 含量を増加させることなく、膵臓の  $\text{HCO}_3^-$  分泌を促進する。

以上より、膵臓の  $\text{HCO}_3^-$  分泌機構には第2情報伝達物質として cAMP を介する機構と介さない機構の2種類の経路が存在するものと考えられる。また膵臓の消化酵素分泌機構において cGMP は伝達物質としての役割を果たしていると考えられる。

稿を終わるに臨み、終始御指導を賜りました恩師千葉茂俊教授に深謝するとともに、御助言、御協力いただきました岩月和彦助教授、ほか薬理学教室諸兄に感謝致します。

本論文の要旨は第55回日本薬理学総会 (昭和57年3月、東京) において発表した。

## 文 献

- 1) Singh, M. and Webster, P.D. : Progress in gastroenterology : neurohormonal control of pancreatic secretion. *Gastroenterology*, 74 : 294-309, 1978
- 2) Sutherland, E.W., Robison, G.A. and Butcher, R.W. : Some aspects of the biological role of adenosine 3', 5'-mono-phosphate (cyclic AMP). *Circulation*, 37 : 279-306, 1968
- 3) Hashimoto, K., Satoh, H. and Takeuchi, O. : Effect of dopamine on pancreatic secretion in the dog. *Br J Pharmacol*, 43 : 739-746, 1971
- 4) Lowry, O.H., Rosebrough, N.J., Far, A.L. and Randall, R.J. : Protein measurement with the folin phenol reagent. *J Biol Chem*, 193 : 265-275, 1951
- 5) Caraway, W.T. : A stable starch substrate for the determination of amylase in serum and other body fluids. *Am J Clin Pathol*, 32 : 97-99, 1959
- 6) Honma, M., Satoh, T., Takezawa, J. and Ui, M. : An ultrasensitive method for the simultaneous determination of cyclic AMP and cyclic GMP in small-volume samples from blood and tissue. *Biochem Med*, 18 : 257-273, 1977
- 7) Bolender, R.P. : Stereology applied to structure-function relationship in pharmacology. *Fed Proc*, 33 : 2187-2194, 1974
- 8) Case, R.M., Johnson, M., Scratcherd, T. and Scherratt, H.S.A. : Cyclic adenosine 3', 5'-monophosphate concentration in the pancreas following stimulation by secretin, cholecystokinin-pancreozymin and acetylcholine. *J Physiol (Lond)*, 223 : 669-684, 1972
- 9) Albano, J., Bhoola, K.D. and Harvey, R.F. : Intracellular messenger role of cyclic GMP in exocrine pancreas. *Nature*, 262 : 404-406, 1976
- 10) Endoh, M., Brodde, O.E. and Schümann, H.J. : Accumulation of cAMP and positive inotropic effect evoked by isoproterenol under the graded inhibition of phosphodiesterase by papaverine in the isolated rabbit papillary muscle. *J Mol Cell Cardiol*, 7 : 703-711, 1975
- 11) Mcweil, T.H., Brenner, M.J. and Muschek, L.D. : Interaction of four methylxanthine compounds and norepinephrine on cardiac phosphorylase activation and cardiac contractility.

- Recent Adv Stud Cardiac Struct Metab, 3 : 261-273, 1973
- 12) Kukovetz, W.R. and Pösch, G. : Inhibition of cyclic-3', 5'-nucleotide-phosphodiesterase as a possible mode of action of papaverine and similarly acting drugs. Naunyn-Schmiedeberg Arch Pharmacol, 267 : 189-194, 1970
  - 13) Takeuchi, O., Satoh, S. and Hashimoto, K. : Secretory and vascular response to various biogenic and foreign substances of the perfused canine pancreas. Jpn J Pharmacol, 24 : 57-73, 1974
  - 14) Case, R.M. and Scratcherd, T. : The actions of dibutyryl cyclic adenosine 3', 5'-monophosphate and methylxanthines on pancreatic exocrine secretion. J Physiol (Lond), 223 : 649-667 1972
  - 15) Robberecht, P., Deschodt-Lanckman, M., De Neef, P. and Christophe, J. : *In vivo* effects of pancreozymin, secretin, vasoactive intestinal polypeptide and pilocarpine on the levels of cyclic AMP and cyclic GMP in the rat pancreas, FEBS Lett. 43 : 139-143, 1974
  - 16) Katsuki, S., Arnold, W., Mittal, C. and Murad, F. : Stimulation of guanylate cyclase by sodium nitroprusside, nitroglycerin and nitric oxide in various tissue preparations and comparison to the effects of sodium azide and hydroxylamine. J Cyclic Nucleotide Res, 3 : 23-25, 1977
  - 17) Gardner, J.D. and Rottman, A.J. : Evidence against cyclic GMP as a mediator of the actions of secretagogues on amylase release from guinea-pig pancreas, Biochim Biophys Acta, 627 : 230-243, 1980
  - 18) Kondo, S. and Schulz, I. : Calcium ion uptake in isolated pancreas cells induced by secretagogues. Biochim Biophys Acta, 419 : 76-92, 1976
  - 19) Singh, M. : Calcium and cyclic nucleotides interaction in secretion of amylase from rat pancreas *in vitro*. J Physiol (Lond), 296 : 159-176, 1979
  - 20) Hokin, L.H. : Effects of calcium omission on acetylcholine-stimulated amylase secretion and phospholipid synthesis in pigeon pancreas slices. Biochim Biophys Acta, 115 : 219-221, 1966
  - 21) Kanno, T. and Yamamoto, M. : Differentiation between the calcium-dependent effects of cholecystokinin-pancreozymin and the bicarbonate-dependent effects of secretin in exocrine secretion of the rat pancreas. J Physiol (Lond), 264 : 787-799, 1977
  - 22) Gardner, J.D. and Jackson, M.J. : Regulation of amylase release from dispersed pancreatic aciner cells. J Physiol (Lond), 270 : 439-454, 1977
  - 23) Singh, M. : Role of cyclic adenosine monophosphate in amylase release from dissociated rat pancreatic acini. J Physiol (Lond), 331 : 547-555, 1982
  - 24) Keibarian, J.W. and Calne, D.B. : Multiple receptors for dopamine. Nature, 277 : 93-96, 1979
- (58. 8.16 受稿)
-