

綜 説

膵外分泌の薬理

—イヌ自己血液灌流膵臓標本—

岩 月 和 彦

信州大学医学部薬理学教室

PHARMACOLOGY ON PANCREATIC EXOCRINE SECRETION
—ISOLATED, BLOOD-PERFUSED CANINE
PANCREAS PREPARATION—

Kazuhiko IWATSUKI

Department of Pharmacology, Shinshu University School of Medicine

Key words ; 血液灌流イヌ膵臓標本 (isolated, blood-perfused canine pancreas preparation)
外分泌 (exocrine secretion)

I はじめに

膵臓の外分泌腺は、機能の異なる2種類の組織から成り立っている。1つは、膵管組織といわれ secretin により主として水や電解質を分泌する。もう1つは、腺房組織で pancreozymin や acetylcholine によって消化酵素を分泌する。しかし、これらの両組織間の生理作用は絶対的なものでなく、相互作用もあり secretagogue 類による膵外分泌機構は、現在十分に明らかにされたとはいえない。これまでの膵外分泌の作用機構の解明は、膵切片、遊離膵腺房細胞、腺房細胞膜を用いる *in vitro* の実験、あるいは人工栄養液による灌流実験が主であった。筆者は、イヌの膵臓を生体内でしかも自己血液で灌流する標本作製し、secretagogue 類の薬理作用を検討してきた。本論文では、この血液灌流標本での実験結果を中心にして、膵外分泌の薬理について述べてみたい。

II イヌ自己血液灌流膵臓標本

1971年に Hashimoto ら¹⁾は、生体位イヌ膵臓灌流標本を開発した。この標本の特徴は、生体内において膵臓を他の臓器と隔絶し自己血液で灌流するため、非常

に安定した反応を長時間維持できることである。図1

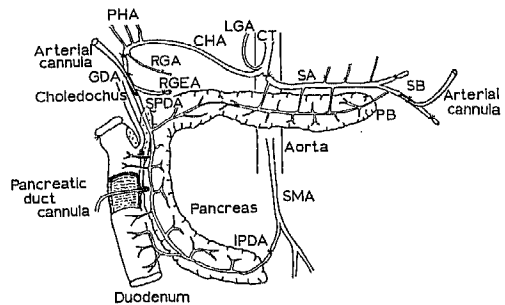


Fig. 1. Vascular supply to the canine pancreas. Arterial cannulae are inserted into the gastroduodenal and splenic arteries. CHA, common hepatic artery; CT, coeliac trunk; GDA, gastroduodenal artery; IPDA, inferior pancreaticoduodenal artery; LGA, left gastric artery; PB, pancreatic branches; PHA, proper hepatic arteries; RGA, right gastric artery; RGEA, right gastroepiploic artery; SA, splenic artery; SB, splenic branches; SMA, superior mesenteric artery; SPDA, superior pancreaticoduodenal artery. (Takeuchi et al¹²⁾. より引用)

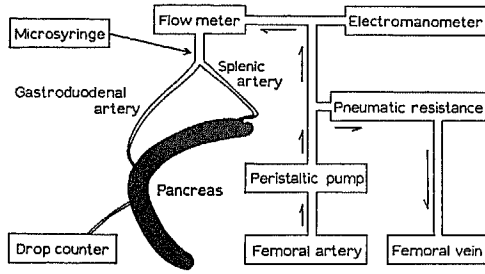


Fig. 2. Diagram of circuit for constant pressure perfusion of the gastroduodenal and splenic arteries with blood from the femoral artery. (Takeuchi et al¹²)より引用)

と図2は、イヌの膵臓を養う血管の走行と灌流標本の作製方法を示したものである。隔絶された膵臓は、大腿動脈より導いたヘパリン化血液で胃十二指腸動脈と脾動脈の二本を介して灌流され、灌流血液は胃十二指腸静脈より全身に戻る。灌流血圧は、100mmHgの定圧とし薬物を投与する場合の容量は、灌流血圧にほとんど影響をおよぼさない量(0.01~0.03ml)とした。主膵管にポリエチレンカニューレ(外径1.2mm)を挿入し、流出する膵液を滴数計にて計測、さらに膵液の組成を分析した。この標本85例(雑種成犬12~17kg)によると、静止時の膵液分泌は、13.5±0.8μl/分、灌流血液量は0.526±2.8ml/分/gであった。なおDelaneyとGrim²は正常時のイヌ膵臓の血液量を0.63ml/分/gと報告している。

III 実験動物による種差

膵臓の消化液分泌は、一般にホルモン性調節と迷走神経性調節を受け、イヌやネコではホルモン性調節が優位であるといわれている。しかしブタ³、ニワトリ⁴では迷走神経性調節の方が優位である。ラット⁵では、pancreozyminが酵素分泌のみばかりでなく膵液量も増加させる。イヌ¹では、dopamineが膵外分泌促進作用を示すが、ネコ、ラット⁶ではその作用がみられないことなど、実験動物種差によりsecretagogue類の反応は著しく異なっている。

IV Secretin と pancreozymin の作用

1902年に Bayliss と Starling⁷がイヌの十二指腸粘膜の希塩酸抽出物質中に、膵外分泌を促進する物質を発見し secretin と命名した。1960年代に27個のアミノ酸よりなる secretin の化学構造がはっきりした⁸。その secretin は腺房中心細胞、膵管終末部細胞

に作用し、重碳酸塩を含んだ液成分を多量に分泌する。一方、1943年に Harper と Raper⁹は、secretin 精製時に secretin を除いた分画に、胆汁、膵液の分泌亢進とくに酵素分泌を促進させる物質を見出し pancreozymin と名付けた。分子量4,500~5,000の polypeptides である pancreozymin は、主として腺房細胞に作用し、zymogen 顆粒内の消化酵素を分泌する。すなわち、酸性の胃内容物が十二指腸に達すると、十二指腸に散在する secretin 分泌細胞より secretin が血中に分泌され血行により膵臓に運ばれる。そして腺房中心細胞より重碳酸を含んだ膵液の分泌がおこりはじめ胃酸を中和する。同時に十二指腸粘膜中にある pancreozymin 分泌細胞より pancreozymin が分泌され血行を介して腺房細胞に達して、消化酵素が分泌される。

図3に secretin と pancreozymin の血液灌流標

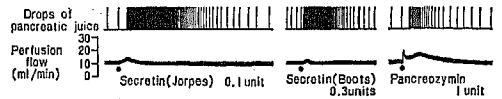


Fig. 3. Typical secretory and vascular responses of the canine pancreas to secretin and pancreozymin. (Hashimoto et al¹¹より引用)

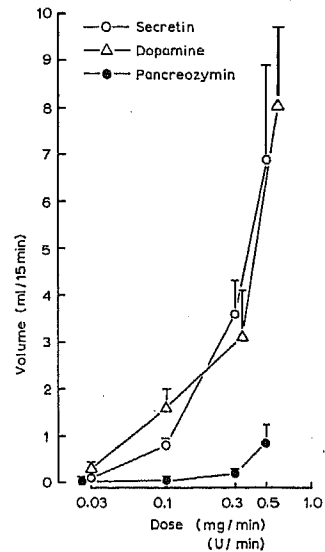


Fig. 4. Dose-response curves for volume of pancreatic secretion in response to secretin, pancreozymin and dopamine. (Furuta¹⁰ et al. より引用)

膵外分泌の薬理

本での結果を示した。Secretin (Jorpes) の0.1 unit, secretin (Boots) の0.3 unit, pancreozymin 1 unit は著明な膵液分泌促進作用を示した。図4はその時の反応-用量曲線である。Secretin は、0.03 unit から用量依存的に分泌流量が増大し、この膵液は、重炭酸の富んだものである¹⁰⁾。一方 pancreozymin は0.3 unit からわずかな膵液分泌の増大がみられるようになったが、0.5 unit になっても secretin にみられるような著しい増大はみられない。Pancreozymin により分泌される膵液中には、蛋白含量が多く、amylase, lipase, trypsin 等の酵素活性の増大が著しい¹⁰⁾。

V Dopamine の作用

1942年に Greengardら¹¹⁾が、膵外分泌に対する各種交感神経アミンの影響を観察し、epinine, dopamine, L-dopa などに膵外分泌促進作用のあることを報告した。筆者らは、血液灌流標本に交感神経アミンを投与して膵外分泌と血流量との関係を調べ¹²⁾¹³⁾、その中で dopamine に強い膵外分泌促進作用を認め、他のアミンはいずれも膵外分泌に対して作用を有していないことを報告した(図5)。Dopamine の作用は、1 μg から現れ用量依存性であり、その作用の強さは、3 μg が Boots secretin の1 unit に相当した(図6)。これをモル濃度で比較すると dopamine の作用は secretin の約1/30になる。Dopamine の作用は、アドレナリンαおよびβ遮断剤, guanethidine, tetrodotoxin, あるいは, atropine でも何らの影響を受けない¹⁾。しかし, haloperidol や apomorphine で dopamine の作用が著しく抑制を受ける¹³⁾

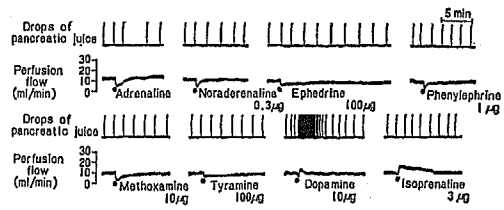


Fig. 5. Typical secretory and vascular responses of the canine pancreas to adrenergic drugs. (Takeuchi et al¹⁾ より引用)

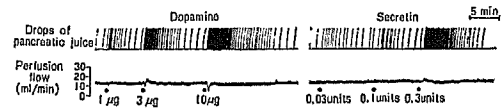


Fig. 6. Comparison of the vascular and secretory effects of dopamine and secretin. (Hashimoto et al¹⁾ より引用)

14) ので, Goldberg¹⁵⁾が腎臓の血管や腸間膜血管においてその存在を示したように、膵臓においてもまた特異的な dopamine 受容体が存在し, dopamine がその受容体に作用して分泌を促すと考えられる。図6および表1に示したように dopamine の分泌作用態度は secretin とよく似ている。すなわち、膵液流出量の著しい増加、特に水と重炭酸イオンの分泌が促進され、塩素イオン濃度は重炭酸イオンとは反比例的に変動し、両者の和は膵液量に無関係で一定であった。一方, dopamine による膵液中の蛋白質濃度の増加は、膵液量の増加にくらべてわずかであり¹⁰⁾、この点も secretin の作用態度と類似していた。しかし、前述

Table 1. Concentrations of bicarbonate and chloride (mEq/liter) in the secretion obtained with secretagogues

Secretagogues	Dose*	Concentration (mEq/liter)			
		0.03	0.1	0.3	0.5
Secretin	HCO ₃	10 ± 4**	46 ± 10	95 ± 7	113 ± 5
	Cl	141 ± 5	132 ± 7	82 ± 16	51 ± 12
Dopamine	HCO ₃	16 ± 4	67 ± 11	88 ± 9	111 ± 5
	Cl	130 ± 14	71 ± 9	34 ± 11	52 ± 13
Pancreozymin	HCO ₃	9 ± 3	15 ± 5	23 ± 11	45 ± 21
	Cl	111 ± 3	132 ± 9	129 ± 10	97 ± 16

* dopamine mg/min, secretin and pancreozymin U/min, i. v.

** mean ± S. E. of 5 experiments in 5 dogs

したように dopamine の膵液分泌作用は、haloperidol や apomorphine で抑制されるが secretin の作用は抑制されない¹³⁾¹⁴⁾。さらに prostaglandin $F_{2\alpha}$ は secretin の作用を抑制するが¹⁶⁾、dopamine の作用には影響をおよぼさないこと、uptake 阻止薬の cocaine や desipramine 処理により、dopamine の分泌促進作用は増強されるが、secretin の作用は増強されない¹⁷⁾ことなどから、dopamine 受容体と secretin 受容体とは異なっているように思われる。

Dopamine の前駆物質である tyrosine や L-dopa を一時に投与しても、膵分泌はおこらなかったが L-dopa を持続的に毎分 100 μ g 注入すると数分後から著明な分泌がおこってそれが長く続く。ところが dopa decarboxylase の阻害剤 Ro 4-4602 (benserazide) を先に投与しておくとも L-dopa の膵液分泌作用が阻止されてしまうこと、逆に monoamine 阻害剤の nialamide や dopamine β -hydroxylase 阻害剤の fusaric acid¹⁴⁾ や YP-27918¹⁸⁾ を前投与しておくとも、dopamine の分泌作用が増強されることなども観察した。さらに dopamine の作用部位は、腺房中心細胞ばかりでなく、一部腺房細胞にも作用し腺房細胞から分泌顆粒を分泌する部分には Ca^{++} が必要なようにみえる¹⁹⁾²⁰⁾。

VI コリン作動薬の作用

腺房細胞は、迷走神経の影響を受けているためコリン作動薬は膵液分泌促進作用を示す²¹⁾²²⁾。これらの薬物の作用態度は、pancreozymin とよく似ており、膵液中に消化酵素を多く含んでいる。しかし pancreozymin の作用とは異なり atropine で抑制を受ける²²⁾。さらに、分泌は促進するが酵素の合成には直接

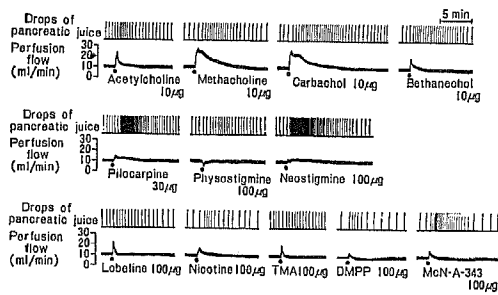


Fig. 7. Typical secretory and vascular responses of the canine pancreas to cholinergic drugs. (Takeuchi et al¹²⁾, より引用)

影響を与えないという²³⁾。図7は、イヌ灌流標本に各種コリン作動薬を投与した時の反応を示してある。コリンエステル類のうちでは、コリンエステラーゼで分解されにくい carbachol や bethanechol の方が acetylcholine よりも強い分泌促進作用を示した。しかし bethanechol の用量一反応曲線を作ってみると、用量の増加に比べ分泌量の増加は著明ではない¹²⁾。また pilocarpine や neostigmine にも明らかな膵液分泌作用を認めた。Pilocarpine は、膵より酵素に富む膵液を分泌させ、腺房細胞の分泌顆粒は消失する²⁴⁾。弱いながら神経節興奮薬、lobeline, nicotine, TM A, DMPP, McN-A-343 にも膵液分泌促進作用がみられた。

VII Cyclic nucleotide と prostaglandin

Secretin, VIP (vasoactive intestinal peptide) や、高濃度の pancreozymin は、膵液分泌を促進するとともに膵細胞内の cyclic AMP 濃度を増加させる²⁵⁾。この際 cyclic GMP や Ca^{++} の outflux の変化は認められない²⁶⁾。現在のところこれらの secretagogue 類が adenylyl cyclase の作用を介して効果を示すという可能性が高い²⁷⁾。イヌの血液灌流標本

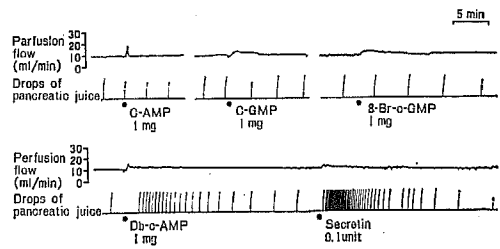


Fig. 8. Typical secretory and vascular responses of the cyclic nucleotides. (Takeuchi et al¹²⁾, より引用)

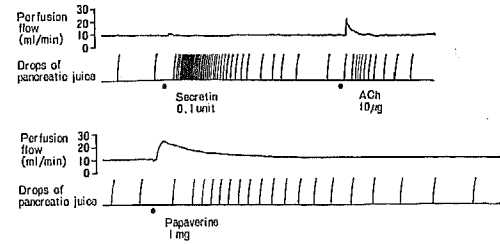


Fig. 9. Typical secretory and vascular responses of the canine pancreas to secretin and papaverine. (Iwatsuki and Chiba²⁹⁾ より引用)

においては、図8に示したように cyclic AMP 1mg は腺外分泌促進作用を示さなかったが、細胞膜を通りやすくした dibutyryl cyclic AMP 1mg は、分泌量の増加をおこした¹²⁾。Phosphodiesterase 阻害剤の theophylline²⁸⁾や papaverine²⁹⁾は、高濃度においてそれ自身で水と重炭酸を含んだ腺液分泌を引き起こし(図9)、さらに secretin や cyclic AMP の作用を増強させる。一方 pancreozymin は腺房細胞内の Ca^{++} の増加とともに細胞内の cyclic GMP の含量を増加させる³⁰⁾³¹⁾。この際、cyclic GMP の増加と遊離 Ca^{++} の増加に対する secretagogue の用量-反応曲線は非常によく相関している。イヌの灌流標本に細胞膜を通りやすくした 8-Br-cyclic GMP を投与すると、酵素の分泌を促進させたが用量は生理的用量よりはるかに多く必要とした³²⁾。細胞内 cyclic nucleotide の作用は、cyclic nucleotide dependent protein kinase の活性化を通して行われると考えられている。しかしラットの膵臓では cyclic GMP dependent protein kinase の存在が報告されているが、この kinase は、他の組織で報告されている kinase と性質を異にしており³³⁾、現在までのところ、cyclic GMP の腺外分泌への役割については未だ不明の点が少なくなく、今後の検討が必要と思われる。

Prostaglandin の腺外分泌への影響については十分明らかにされたとはいえないが、adenyl cyclase に直接作用するか、あるいは細胞膜の透過性を変えその結果イオンの膜通過が変わって間接的に adenylyl cyclase 活性をかえることにより、細胞内 cyclic AMP 濃度を変えて分泌を促進したり抑制したりする¹⁶⁾³⁴⁾。イヌ血液灌流標本においては、PGF_{2α} が secretin の分泌促進作用を抑制したが(図10)、PGE₁、

PGE₂ はその作用を有していなかった¹⁶⁾。しかし、ネコ摘出膵臓では、PGE₁、PGE₂ が抑制的に作用し PGF_{2α} は、ほとんど作用を有していないという³⁴⁾。慢性十二指腸瘻のイヌでも PGE₁、PGE₂ は分泌を抑制する³⁵⁾。

VIII その他の薬剤

Secretin, pancreozymin, acetylcholine, dopamine といった著明に腺外分泌に作用する薬剤のほか、62種の薬剤をイヌ血液灌流標本に投与した結果については、Takeuchi ら¹²⁾の詳細な報告がある。

IX おわりに

動物種差ばかりでなく、標本の差、実験条件の違いによっても薬剤の反応結果は異なってくる。本論文では、生体位イヌ膵臓血液灌流標本での結果を中心として代表的な secretagogue の反応をまとめてみた。しかしながら未解決の重要な問題も数多く、将来の研究、発展が待たれるところである。

最後に、本研究の発端は著者の前任地東北大学において橋本虎六教授(現在食品薬品安全センター所長)の指導のもとに、武内 脩博士、古田康彦博士、石井靖男博士らの協力によって展開されたものである。ここに記して深甚の謝意を表する。

文 献

- 1) Hashimoto, K., Satoh, S. and Takeuchi, O. : Effect of dopamine on pancreatic secretion in the dog. *Br J Pharmacol*, 43 : 739-746, 1971
- 2) Delaney, J. P. and Grim, E. : Drug influences on pancreatic blood flow. *Fed Proc*, 23 : 252, 1964
- 3) Hickson, J. C. D. : The secretion of pancreatic juice in response to stimulation of the vagus nerves in the pig. *J Physiol (Lond)*, 206 : 275-297, 1970
- 4) 小久江栄一 : ニワトリの膵臓外分泌に関する研究. *東京農工大農学報*, 16 : 1-26, 1972
- 5) Dockray, G. J. : The action of secretin, cholecystokinin-pancreozymin and caerulein on pancreatic secretion in the rat. *J Physiol (Lond)*, 225 : 679-692, 1972
- 6) Furuta, Y., Hashimoto, K. and Washizawa,

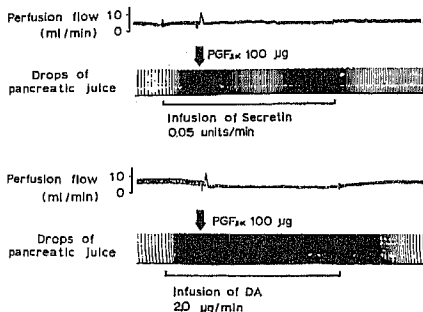


Fig. 10. Typical secretory and vascular responses of the canine pancreas to prostaglandin F_{2α}. (Iwatsuki et al¹⁰⁾. より引用)

- ki, M. : β -adrenoceptor stimulation of exocrine secretion from the rat pancreas. *Br J Pharmacol*, 62 : 25-29, 1978
- 7) Bayliss, W. M. and Starling, E. H. : The mechanism of pancreatic secretion. *J Physiol (Lond)*, 28 : 325-353, 1902
- 8) Mutt, V. and Jorpes, E. : Isolation of aspartyl-phenylalanine amide from cholecystokinin-pancreozymin. *Biochem Biophys Res Commun*, 26 : 392-397, 1967
- 9) Harper, A. A. and Raper, H. S. : Pancreozymin, a stimulant of the secretion of pancreatic enzymes in extracts of the small intestine. *J Physiol (Lond)*, 102 : 115-125, 1943
- 10) Furuta, Y., Iwatsuki, K., Takeuchi, O. and Hashimoto, K. : Secretin-like activity of dopamine on canine pancreatic secretion. *Tohoku J Exp Med*, 108 : 353-360, 1972
- 11) Greengard, H., Roback, R. A. and Ivy, A. C. : The effect of sympathomimetic amines on pancreatic secretion. *J Pharmacol Exp Ther*, 74 : 309-318, 1942
- 12) 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
- 13) Furuta, Y., Hashimoto, K., Ishii, Y. and Iwatsuki, K. : Modification by drugs of the secretagogue effect of dopamine on the pancreas. *Br J Pharmacol*, 51 : 225-230, 1974
- 14) Furuta, Y., Hashimoto, K., Iwatsuki, K. and Takeuchi, O. : Effects of enzyme inhibitors of catecholamine metabolism and of haloperidol on the pancreatic secretion induced by L-dopa and by dopamine in dogs. *Br J Pharmacol*, 47 : 77-84, 1973
- 15) Goldberg, L. I. : Cardiovascular and renal action of dopamine : Potential clinical applications. *Pharmacol Rev*, 24 : 1-29, 1972
- 16) Iwatsuki, K., Furuta, Y. and Hashimoto, K. : Effect of prostaglandin $F_{2\alpha}$ on the secretion of pancreatic juice induced by secretin and by dopamine. *Experientia*, 29 : 319, 1973
- 17) Hashimoto, K., Furuta, Y. and Iwatsuki, K. : L-dopa and pancreatic secretion. *Biochem Pharmacol*, 23 : 683-687, 1974
- 18) Iwatsuki, K. and Hashimoto, K. : Enhancement of dopamine-induced stimulation of pancreatic secretion by 5-dimethyldithiocarbamylpicolinic acid (YP-279), a dopamine β -hydroxylase inhibitor. *Jpn J Pharmacol*, 29 : 187-190, 1979
- 19) Iwatsuki, K., Furuta, Y. and Hashimoto, K. : Effect of depletion of serum calcium by EGTA on canine pancreatic secretion induced by dopamine and by secretin. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 1 : 291-297, 1974
- 20) Iwatsuki, K. and Hashimoto, K. : Effects of calcitonin on the secretion of pancreatic juice induced by dopamine, secretin and pancreozymin. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 3 : 159-165, 1976
- 21) Lenninger, S. : Effects of parasympathomimetic agents and vagal stimulation on the flow in the pancreatic duct of the cat. *Acta Physiol Scand*, 82 : 345-353, 1971
- 22) Hickson, J. C. D. : The secretory and vascular response to nervous and hormonal stimulation in the pancreas of the pig. *J Physiol (Lond)*, 206 : 299-322, 1970
- 23) Hokin, L. E. : The synthesis and secretion of amylase by pigeon pancreas *in vitro*. *Biochem J*, 48 : 320-326, 1951
- 24) Alm, P. : Effects of pilocarpine on L-dopa turnover in the exocrine rat pancreas. *Acta Physiol Scand*, 83 : 269-277, 1971
- 25) Case, R. M., Johnson, M., Scratcherd, T. and Sherratt, 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
- 26) Gardner, J. D., Conlon, T. P., Fink, M.

- L. and Bodanszky, M. : Interactions of peptidase related to secretin with hormone receptors on pancreatic acinar cells. *Gastroenterology*, 71 : 965-970, 1976
- 27) Long, B. W. and Gardner, J. D. : Effects of cholecystokinin on adenylate cyclase activity in dispersed pancreatic acinar cells. *Gastroenterology*, 73 : 1008-1014, 1977
- 28) Case, R. M. and Scratcherd, T. : The actions of dibutyryl cyclic adenosine 3', 5'-monophosphate and methyl xanthines on pancreatic exocrine secretion. *J Physiol (Lond)*, 223 : 649-667, 1972
- 29) Iwatsuki, K. and Chiba, S. : (in preparation)
- 30) Christophe, J. P., Frandsen, E. K., Conlon, T. P., Krishna, G. and Gardner, J. D. : Action of cholecystokinin, cholinergic agents, and A-23187 on accumulation of guanosine 3':5'-monophosphate in dispersed guinea pig pancreatic acinar cells. *J Biol Chem*, 251 : 4640-4645, 1976
- 31) Albano, J., Bhoola, K. D. and Haruey, R. F. : Intracellular messenger role of cyclic GMP in exocrine pancreas. *Nature*, 262 : 404-406, 1976
- 32) Iwatsuki K. and Chiba, S. : Effect of cyclic nucleotides on pancreatic secretion in the dog. *Jpn J Pharmacol*, 30 : 1980 (in press)
- 33) Van Leemput-coutrez, M., Camus, J. and Christophe, J. : Cyclic nucleotide-dependent protein kinase of the rat pancreas. *Biochem Biophys Res Commun*, 54 : 182-190, 1973
- 34) Case, R. M. and Scratcherd, T. : Prostaglandin action on pancreatic blood flow and on electrolyte and enzyme secretion by exocrine pancreas *in vivo* and *in vitro*. *J Physiol (Lond)*, 226 : 393-405, 1972
- 35) Rudick, J., Gonda, M., Dreiling, D. A. and Janowitz, H. D. : Effects of prostaglandin E₁ on pancreatic exocrine function. *Gastroenterology*, 60 : 272-278, 1971

(55. 7. 14受稿)