



Effects of glucagon, secretin, and vasoactive intestinal polypeptide on gastric somatostatin and gastrin release from isolated perfused rat stomach

千葉, 勉

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

1981-03-31

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲0319

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1000319>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



氏名・（本籍） ちば 勉 （兵庫 県）
 学位の種類 医 学 博 士
 学位記番号 医博い第 311 号
 学位授与の要件 学位規則第 5 条第 1 項該当
 学位授与の日付 昭和 56 年 3 月 31 日
 学位論文題目 **Effects of Glucagon, Secretin, and Vasoactive Intestinal Polypeptide on Gastric Somatostatin and Gastrin Release from Isolated Perfused Rat Stomach**
 グルカゴン、セクレチン、VIP の胃ソマトスタチンおよび
 ガストリン分泌に及ぼす効果

審 査 委 員 主査 教授 藤 田 拓 男
 教授 木 村 修 治 教授 松 尾 保

論 文 内 容 の 要 旨

目 的

セクレチン-グルカゴン族であるグルカゴン、セクレチン、VIP は胃酸分泌のみならずガストリン分泌をも抑制することが知られている。一方、最近胃酸分泌、ガストリン分泌の強力な抑制物質であるソマトスタチンが胃に大量に存在する事実が明らかにされ、さらにこの胃のソマトスタチン産生 D 細胞は酸分泌細胞やガストリン産生 G 細胞に近接して存在していることが報告された。これらの事実はソマトスタチンが胃の局所においてガストリン分泌に制御作用をおよぼしている可能性を示唆しているが、本研究ではラット胃灌流標本を用いて、グルカゴン、セクレチン、VIP を投与した際の胃ソマトスタチン、ガストリン分泌を同時に観察し、胃の局所におけるガストリン分泌に対する内因性ソマトスタチンの役割を知ることを目的とした。

方 法

実験は一夜絶食した Wistar 系雄ラット（300～350 g）を用いた。ラット胃灌流標本の作製は Lefévre の変法にておこなった。すなわち、ラットをペントバルビタール（30 mg / Kg）麻酔下に開腹し、左胃動脈、胃静脈にカテーテルを挿入し、他の動静脈は結紮した。また脾および膵を結紮により胃から分離し、胃幽門よりカニューレを胃内に挿入した後胃を分離した。標本を 37℃ に保ちつつ左胃動脈より 5.5 mM ブドウ糖、4.6 % デキストランを含む Krebs - Ringer bicarbonate buffer（DKRBG）を 95% O₂ - 5% CO₂ の通気下に毎分 2 ml の速度で灌流した。上記灌流液にて 20 分間前灌流の後、抽出ブタグルカゴン、合成セクレチン、合成 VIP をそれぞれ 10⁻⁸、10⁻⁷、10⁻⁶

Mの濃度で15分間にわたって注入し、その時の胃静脈よりの流出液中のソマトスタチン、ガストリン濃度を測定した。

流出液の採取は2000 Uトラジロールおよび 10^{-6} Mバシトラシンを含む氷冷下のシリコン処理試験管に採取し、ホルモンの測定まで -20°C にて冷凍保存した。ソマトスタチンは抗血清に RA-823 を用いたラジオイムノアッセイにて測定し、BとFの分離はデキストラン炭末法にておこなった。本抗血清は今回用いたグルカゴン、セクレチン、VIP、ガストリンおよび他のペプチドとはまったく交叉反応を示さず、また本アッセイ系におけるソマトスタチンの最小検出量は 10 pg/ml であった。一方ガストリンの測定はヒトガストリンIを標準曲線に用いたデキストラン炭末法にて行った。

統計学的処理は Duncan's multiple range test を用いておこなった。

成 績

DKRBGにて前灌流中の胃ソマトスタチン、ガストリン分泌の基礎値はそれぞれ $176 \pm 5\text{ pg/ml}$ 、 $223 \pm 7\text{ pg/ml}$ であり、これらの値はいずれも50分間の灌流中明らかな変動を示さなかった。グルカゴン、セクレチンおよびVIPの投与によりいずれの場合も 10^{-8} Mから 10^{-6} Mの濃度において胃ソマトスタチン分泌は明らかな用量反応的増加を示し、 10^{-6} M投与におけるソマトスタチン分泌の頂値はそれぞれ $1222 \pm 136\text{ pg/ml}$ (グルカゴン)、 $785 \pm 100\text{ pg/ml}$ (セクレチン)、 $832 \pm 43\text{ pg/ml}$ (VIP) となった。一方逆にガストリン分泌はグルカゴン、セクレチンおよびVIP 10^{-8} Mから 10^{-6} Mの投与によってともに明らかな用量反応的減少を認め、その最低値は 10^{-6} M投与の場合それぞれ $128 \pm 15\text{ pg/ml}$ (グルカゴン)、 $131 \pm 5\text{ pg/ml}$ (セクレチン)、 $144 \pm 8\text{ pg/ml}$ (VIP) となった。

そこでグルカゴン、セクレチン、VIP (10^{-8} – 10^{-6} M) 注入中15分間のソマトスタチン分泌の総増加量と、その時のガストリン分泌の総減少量を算出し、両者の相関係数をもとめてみると、グルカゴン ($r=0.83$, $P<0.01$)、セクレチン ($r=0.90$, $P<0.01$)、VIP ($r=0.77$, $P<0.01$) といずれの刺激においてもソマトスタチン分泌の増加とガストリン分泌の減少の間には有意の相関関係が認められた。

考 案

ソマトスタチンが強力なガストリン分泌の抑制物質であることはよく知られている。一方、最近 Larsson らは胃幽門部のソマトスタチン産生D細胞が長い突起によってガストリン産生G細胞に接している事実を報告し、胃幽門部のソマトスタチンがガストリン分泌を局所で直接的に制御している可能性を示唆した。また Uvnäs-Wallensten らもネコの迷走神経を刺激した際に胃内腔のpHを酸性に保っておくとソマトスタチンが放出される事実を見出し、このことから胃内腔のpHを低下させた際に生じるガストリン分泌の抑制は一部は幽門部の局所で増加したソマトスタチン分泌を介して生じるのではないかと考えた。今回の我々の実験ではグルカゴン–セクレチン族のホルモンが直接G細胞に作用したのか、あるいはD細胞に作用したのかは明らかではない。しかしながら今回ソマトス

タチン分泌の増加とガストリン分泌の減少との間に有意の相関関係が認められた事実は、グルカゴン、セクレチンおよびVIPがまず胃ソマトスタチン分泌を増加させることによって胃幽門部の局所においてガストリン分泌を抑制した可能性を強く示唆している。

最近十二指腸の酸性化により胃のソマトスタチンが分泌される事実が明らかとなり、胃のソマトスタチンが曰る“bulbogastrone mechanism”の担い手ではないかと考えられるようになった。一方今回検討を加えたグルカゴン、セクレチン、VIPはいずれも小腸に存在しており、さらに十二指腸の酸性化により増加することが知られている。したがって生体内においては十二指腸の酸性化がグルカゴン-セクレチン族のホルモン放出を促進し、これらが血流を介して胃に作用することによってソマトスタチン分泌を増加させ、その結果胃酸分泌のみならずガストリン分泌をも抑制するという機構が存在しているのかも知れない。

論文審査の結果の要旨

消化管ホルモンは、神経内分泌と共に現代内分泌学の輝かしい進歩と発展のなされた分野であり、両者の関係がしばしば指摘されている。例えばソマトスタチンは視床下部から分泌される下垂体前葉からの成長ホルモンの抑制因子として発見されたが、膵内分泌においても重要な役割りが指摘され、更に胃からも大量のソマトスタチンが分泌され、胃は体内で最も大量のソマトスタチンを含量する臓器であることが明らかになっている。胃は又古典的な消化管ホルモンであるガストリンを分泌することが古くから知られており、これらの消化管ホルモンの胃における動態を検討するために本研究者は世界に先がけてラットの胃を灌流する技術を完成し、これを生理的研究に応用した。

体重300～350 gのウイスター雄ラットの胃を脾・脾・十二指腸から分離して遊離、5.5 mMのブドウ糖を含む4.6%溶液で、95%酸素、5%炭酸ガスを補給しながら灌流し、グルカゴン、セクレチン、VIPは 10^{-8} 、 10^{-7} 、 10^{-6} Mの濃度で15分間灌流液中に加えた。又灌流液中のソマトスタチン及びガストリンをラジオイムノアッセイで測定した。グルカゴン、セクレチン及びVIPによって胃灌流液中のソマトスタチンは用量反応的に増加し、又ガストリンの放出はこれと対蹠的に用量反応的に減少した。この様なグルカゴン、セクレチン、VIPによるガストリン分泌の抑制は既に指摘されているが、これらのホルモンによって胃ソマトスタチンの分泌が同時に増加することは、本研究によって初めて確認された新しい事実である。ソマトスタチンは成長ホルモンのみならず、他の多くのホルモンの分泌を抑制しuniversal inhibitorともいわれるが、ガストリンの分泌をも抑制することが知られている。又ソマトスタチンを産生する胃前庭のD細胞は、ガストリンを産生するG細胞に達する細胞突起を出していることが認められており、胃ソマトスタチンとガストリン分泌の間には緊密な機能的相関があり、迷走神経刺激後、胃液pHの低下と共に胃ソマトスタチンが放出されることも報告されており、胃前庭部でのpHの低下によるガストリン分泌の抑制は、少なくとも一部ソマトスタチンの抑制作用によると考えられている。この様にソマトスタチンはいわゆるbulbogastrone mechanismの機序の一翼を担い、十二指腸内容が酸性となる時にVIP、セクレチンなどの分泌が

刺激されるとこれと共に分泌亢進をおこし、ガストリンと胃酸の分泌を抑制する役割を持つものと考えられる。

即ち、本研究はきわめて困難なラットの胃の灌流と種々の消化管ホルモンのラジオイムノアッセイの技術を用いて、消化管ホルモンの分泌機序とその作用の生理的意義について新しい知見を加え、従来殆ど知られていなかった胃ソマトスタチンの生理作用について重要な知見を得たものとして価値ある業績であると認める。

よって本研究者は医学博士の学位を得る資格があると認める。