Kobe University Repository : Kernel

PDF issue: 2025-12-04

Central cholinergic regulation of pancreatic polypeptide secretion in conscious dogs

大北，実

(Degree)
博士（医学）
(Date of Degree)
1998-02-04
(Resource Type)
doctoral thesis
(Report Number)
乙2195
(URL)
https://hdl.handle.net/20.500.14094/D2002195

※ 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。

[137]

氏名・（本籍）　大北　実（おおきた　みのる）　（兵庫県）

博士の専攻分野の名称　博　士（医　学）

学位記番号　博ろ第1611号

学位授与の要件　学位規則第4条第2項該当

学位授与の日付　平成10年2月4日

学位論文題目　Central cholinergic regulation of pancreatic polypeptide secretion in conscious dogs
（イヌの膵ポリペプチド分泌機構における脳内コリン作動性神経調節）

審査委員　主査　教授　春日雅人
教授　千原和夫　教授　岡村　均

論文内容の要旨

【諸　言】

Pancreatic Polypeptide（PP）はkimmelらにより発見された膵ホルモンである。その分泌細胞はPP細胞として，膵ラ氏島及び外分泌部に散在性に認められ，ホ乳類に広く存在することが知られている。

血中へのPP放出は空腹時には低レベルであるが，食物摂取後に大きく刺激され，その反応は典型的な二相性（初期の脳相及びそれに続く遅延性の腸相）を示す。空腹時の分泌は周期的であり，消化管運動やモチリン分泌と同期すると言われる。さらにPP分泌は血糖値のわずかな低下にも敏感に反応し，インスリン低血糖はPP分泌（脳相）の強力な刺激である。従来よりPP分泌機構には自律神経性調節，消化管ホルモン等多くの因子が関与することが知られているが，PP分泌反応が迷走神経切断や末梢性のムスカリン受容体のブロックにより消失することから，その分泌に迷走神経が重要な役割を演じていることは異論のないところである。

PPの生理作用に関しては多くの報告があるが，最近PPは脳血液関門の弱い延髄の最後野でこれを通過し，迷走神経背側核に存在する特異的受容体と結合することが示された。これら受容体との結合によりPPは消化器系への迷走神経支配を直接調節する可能性もある。このようにvagal-cholinergic mechanismはPPの分泌，作用双方に重要な役割を果たすものと考えられている。

しかしながらPP分泌機構において脳内にいかなるpathwayが存在するかは未だ不明である。この点を解明する一助として，PP分泌における脳内コリン作動性神経の関与について検討した。本研究では，イヌ脳室内にコリン作動性神経ブロッカーであるアトロピンを直接投与し，PPの基礎分泌並びにインスリン低血糖刺激，試験食摂取に対するPP分泌反応に及ぼす影響を検討した。

【方　法】

体重約12kgの雑種成犬（n＝7）の側脳室にカニューレを挿入，留置した。以下の実験には術後2週間以上経過したイヌを用い，16時間の絶食後Pavlov standにて無麻酔下に行った。100μℓの生理

食塩水（生食）に溶解した硫酸アトロピンを側脳室内に5分間で投与し，経時的に前肢静脈より採血した。対照には同容量の生食を用いた。

1．ホルモン基礎分泌への影響

100，200μgのアトロピンを投与した後，180分まで10分間隔で採血し，血糖，PP，インスリン並びにアトロピン濃度を測定した。

2．インスリン低血糖刺激によるPP分泌反応への影響

20，100，200μgのアトロピン投与直後にインスリン（Actrapid MC:0.25U／kg）を急速静注した。以後120分まで採血し，血糖，PP濃度を測定した。

3．摂食によるPP分泌反応への影響

100μgのアトロピン投与後，243kcalの試験食（タンパク質 25.3g，脂質 9.7g，炭水化物 13.6g）を5分以内に自由摂食させた。摂食開始から180分まで経時的に採血し，血糖，PP，インスリン濃度を測定した。

血糖はglucose oxidase法，PP及びインスリンは二抗体法によるRIAを用いて測定した。PP，インスリンの分泌総量は，各種刺激後の測定値を積分した値から基礎値を引いた値（integrated PP response:IPPR，integrated insulin response:IIR）で表わした。統計学的処理は ANOVA検定を用い，5％以下の危険率をもって有意とした。

【結　果】

1．PP基礎分泌への影響

空腹下のヒト，イヌでは血中PP濃度の超概日リズムが存在することが知られているが，本実験でも7匹中4匹に60〜100分周期のPP値の上昇が観察され，その平均上昇値は基礎値の約3倍に達した。この周期性PP放出はアトロピン（100，200μg）脳室内投与により消失した。インスリン基礎分泌にも周期的変動が予想されたが，PPの変動に比し極めて弱く，アトロピンの影響も不明であった。なお血中アトロピン濃度は全て測定感度以下であり，またアトロピン投与による行動上の変化も観察されなかった。

2．インスリン低血糖刺激によるPP分泌反応への影響

インスリン低血糖によりPP分泌は強力に刺激され，血中PP値は基礎値の243pg／mlから20分後に最大1642pg／mlまで上昇した。20，100，200μgのアトロピン前投与によりこのピーク値は各々1492，548，522pg／mlまで減少した。IPPRは各々コントロールの58，32，26％であった。

3．摂食によるPP分泌反応への影響

試験食に対する反応は典型的な二相性パターンを示した。即ち，血中PP値は摂食終了後10分でピークに達して（脳相）漸減した後，60分から再び上昇し観察期間終了までその上昇が持続した（腸相）。100μgのアトロピンを前投与するとPP分泌は両相において有意に減弱したが，摂食により増加した血糖値，インスリン値はアトロピンの影響を受けなかった。PPの分泌総量（IPPR）はコントロールの69％であった。

【考　察】

末梢性コリン作動性神経のブロックや迷走神経幹切断により血中PP濃度が低下することから，PP分泌がvagal-cholinergic toneに支配されることが知られている。基礎分泌時のPP濃度の周期的変動は内・外分泌系によく見られる現象であり，消化管運動やモチリン分泌の変動ともよく相関する。

これら消化管運動の出現やモチリン放出には副交感神経刺激が重要であるという。このような超概日リズムをコントロールするメカニズムは現在のところ明確ではないが，本研究により脳内コリン作動性神経が少なくとも一部関与することが示唆された。

更に今回我々は脳内のcholinergic mechanismがどの程度PP分泌反応に関与するかを検討するため，インスリン低血糖及び摂食というPP分泌の二大刺激を用いて行った。低血糖によるPP分泌機構における末梢性pathwayに関しては今までにも多くの報告があり，低血糖に対する反応がアトロピンの末梢投与によりほぼ消失することから，この分泌はムスカリン受容体を介する神経性分泌であると考えられている。またPP分泌の増加がアセチルコリンの投与量や電気的迷走神経刺激の程度に比例することから，血中PP濃度は膵へのvagal-cholinergic inputの定量的指標と捉えることができる。今回アトロピンの側脳室内投与によってインスリン低血糖刺激後のPP分泌が用量依存的に減少したことは，脳内のコリン作動性神経もまたPP分泌の脳相に重要な役割を果たすことを示唆するものである。なお脳室内に投与されたアトロピンは末梢血中に証明されなかったので，アトロピンの作用部位は確かに脳内に存在すると思われる。血中アトロピンの半減期は約4時間と長いため，アトロピンが循環血液を介して膵に作用し，その後速やかに血中から除去された可能性も否定し得るであろう。

摂食後のPP分泌反応は迷走神経を介した初期相（脳相）及び消化管内に存在するタンパク質や脂質に影響された遅延性の第二相（胃・腸相）から成る。この第二相はまた末梢でのcholinergic reflexを介して調節されると考えられている。今回脳内アトロピン投与により試験食に対する脳相，腸相の分泌が共に減少したが，このPP分泌の抑制効果はインスリン低血糖刺激の際に見られたものほど強力ではなかった。この理由は明確ではないが，摂食後早期に見られるPP分泌は脳相分泌だけではなく，腸管内の食物（液状成分）に影響された腸相分泌をも含んでいるからであろう。摂食後のPP値のピークはインスリン低血糖刺激後のピークに比べ10分早く出現したため，側脳室から標的部位に到達して作用するアトロピンの効果が十分ではなかった可能性も考えられる。また摂食後の分泌反応においては末梢でのcholinergic reflexがより重要であるのかもしれない。

一方，投与されたアトロピンは脳内のどの部位に作用するのであろうか。この点は現在のところ不明であるが，解剖学的に視床下部が一つの候補である。また側脳室内に投与されたアトロピンが第Ⅲ次いで第Ⅳ脳室に流入し脳幹の迷走神経核に作用するという可能性がある。ムスカリン受容体は視床下部や迷走神経核等，脳内に広く分布し，中枢性ムスカリン作用も多岐にわたることが知られている。脳内コリン作動性神経系は，PP分泌における脳内機構の一翼を担うものと考えられる。

脳内コリン作動性神経系は記憶や学習に関与するだけでなく，摂食をはじめとする行動面においても重要な役割を果たすと考えられており，アトロピンを用いた研究も数多くなされている。これらと比較しても今回我々が用いたアトロピンの用量は生理的に適切なものであり，アトロピンの非特異的な影響も否定できると思われる。

以上のごとく，PPの周期性放出や刺激後のPP分泌反応には脳内のムスカリン性，コリン作動性神経調節機構が関与していると考えられた。

論文審査の結果の要旨

Pancreatic Polypeptide（以下，PP）は膵ホルモンであり，その分泌細胞は膵ラ氏島及び外分泌部に散在性に認められ，ホ乳類に広く存在する。血中へのPP放出は空腹時には低レベルであるが，食物摂取後に大きく刺激され，その反応は二相性を示す。さらにPP分泌は血糖値のわずかな低下に

も敏感に反応し，インスリン低血糖はPP分泌の強力な刺激である。従来よりPP分泌機構には自律神経，消化管ホルモンなど多くの因子が関与することが知られているが，PP分泌反応が迷走神経切断や末梢性のムスカリン受容体のブロックにより消失することから，その分泌に迷走神経が重要な役割を演じていることには異論がない。

しかし，PP分泌において脳内にいかなる pathwayが存在するかは不明である。本実験では，脳内コリン作動性神経もまたPP分泌に関与するかどうかを検討した。すなわち側脳室にカニューレを留置した意識下のイヌを用い，脳室内にアトロピンを投与し，PPの基礎分泌ならびにインスリン低血糖刺激，試験食摂取に対するPP分泌反応に及ぼす影響を検討した。

空腹下のヒト，イヌでは血中PP濃度にウルトラディアンリズムが存在することが知られているが，本実験でも周期性PP放出が認められ，この変動は100〜200 μgのアトロピン投与により消失した。インスリン低血糖はPP分泌の強力な刺激であるが，この分泌は脳相分泌反応と呼ばれ，強い中枢支配を受けている。インスリン低血糖により刺激されたPP分泌のピーク値および分泌総量は，20〜200 μgのアトロピン前投与により用量依存的に減少した。この結果は脳内のコリン作動性神経も，PP分泌の脳相に重要な役割を果たすことを示唆するものである。

摂食後のPP分泌反応は，迷走神経を介した初期の脳相および消化管内に存在するタンパク質や脂質による遅延性の腸相から成る。この腸相はまた，末梢での cholinergic reflexを介して調節されると考えられている。今回，脳室内アトロピン投与により試験食に対する脳相分泌と腸相分泌が共に減少したが，このPP分泌の抑制効果はインスリン低血糖刺激の際に見られたものほど強力ではなかった。この理由として，摂食後早期に見られるPP分泌は脳相分泌だけではなく，腸管内の食物に影響された腸相分泌をも含んでいるという可能性などが考えられる。

一方，投与されたアトロピンの作用部位が問題となる。末梢血中にアトロピンが証明されなかったこと，および血中アトロピンの半減期が約4時間と長いことから，アトロピンの作用部位は脳内に存在すると考えられる。またムスカリン受容体は脳内に広く分布し，中枢性ムスカリン作用も多岐にわたることが知られている。今回投与されたアトロピンの作用部位としては，解剖学的に視床下部が一つの候補であるが，アトロピンが側脳室から第Ⅲ次いで第Ⅳ脳室に流入し，脳幹の迷走神経核に作用するという可能性も考えられる。脳内コリン作動性神経系は記憶や学習に関与するだけではなく，摂食をはじめとする行動面においても重要な役割を果たすと考えられており，アトロピンを用いた研究も多い。これらと比較しても，今回のアトロピンの用量は生理的に適切であり，アトロピンの非特異的影響も否定できると思われる。

以上のごとく，PPの周期性放出や刺激後のPP分泌反応には，脳内のムスカリン性，コリン作動性神経調節機構が関与していると考えられた。

本研究は，PPの分泌機構について，その脳内コリン作動性神経の関与を研究したものであるが，従来ほとんど行われなかった意識下のイヌの脳室内薬物投与によるPP分泌への影響について，重要な知見を得たものとして価値ある集積であると認める。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。