

Caerulein, Hydrocortisone の成育期膵, 再生膵に 及ぼす効果に関する実験的研究

札幌医科大学第1外科

平田 公一 及川 郁雄 白松 幸爾 早坂 滉

EXPERIMENTAL STUDY OF THE EFFECTS OF CAERULEIN AND HYDROCORTISONE ON DEVELOPMENTAL OR REGENERATING RAT PANCREAS

Koichi HIRATA, Ikuo OIKAWA, Koji SHIRAMATSU
and Hiroshi HAYASAKA

First Department of Surgery, Sapporo Medical College

caerulein, hydrocortisone のラット成育期膵および再生膵に与える影響について検討した。成育期膵としては、生後7日目, 21日目および体重120—140gの young-adult 期の膵を, 再生膵については70%・90%切除膵を用いた。caerulein, hydrocortisone をそれぞれ単独で12時間毎に14日連続投与した結果, ① caerulein は, 1.0 μ g/kg 以上が pharmacological dose で, hypertrophy, hyperplasia 効果を示し, 成熟型細胞ほどその効果は顕著であった。② hydrocortisone は5mg/kg 以上が pharmacological dose で, hyperplasia, hypertrophy 効果を示し, 未熟型細胞ほどその効果は顕著であった。従って膵成育・再生には agonist である caerulein, hydrocortisone が大きな役割を果たしえると考えられた。

索引用語: 膵増殖, 膵再生, caerulein, hydrocortisone

はじめに

組織および細胞の成長・増殖・分化は, 複雑な細胞環境因子の影響下で制御されている。なかに, ある種の組織・細胞は強力なホルモンによる支配の存在を軽視できない場合もある。とくに hydrocortisone は, 広汎に各組織に影響を与えているホルモンである^{1)~4)}。一般に DNA 合成からの検討では抑制効果を示し, とくに肝・心・横紋筋・腎・副腎で著しい効果があるとされている²⁾。しかし, 成長段階にある膵細胞においては例外的に促進効果を示すという報告も散見される⁵⁾⁷⁾。

近年, 膵臓外科領域において膵広汎切除・膵全摘の成される機会が増し, それにともなって残存膵機能^{8)~10)}および膵移植に関する研究¹¹⁾¹²⁾が多く成されてきた。今回は膵切除術の膵細胞再生促進, 膵移植後の

細胞機能維持・増殖促進に関する研究の必要性から, ラットを用いて既述の理由から hydrocortisone と膵腺房細胞機能に対して明らかな agonist として認められている caerulein を各種成長段階にある個体および成熟期ラット膵部分切除後に長期連続反復投与を行い, 膵に及ぼす影響について比較検討を行った。

実験材料および方法

(1) 実験動物 Wistar 系雄ラットを用いた。発育段階別の検討においては, 生後7日目, 21日目および young-adult (体重120—140グラム)のラットを用いた。7日目ラットは, 全実験期間中, 母親である雌ラットとともに飼育を行った。各群とも8匹ずつとした。

また, 部分膵切除後残存膵に対する検討においては, 180—220g 体重の雄性ラットを用いた。

(2) 使用薬剤 Caerulein は Research Lab. 社製を, Hydrocortisone は Sigma 社製を用いた。これらを生理的食塩水に溶解して投与した。

(3) 実験方法 発育段階別のラット膵に対する薬剤

効果については, Caeruleinは0.3, 1.0, 3.0mg/kgの3種の濃度について, hydrocortisoneは1.25, 5, 12.5, 50mg/kgの4種の濃度について12時間毎に皮下投与を行った。なお対照群として生理的食塩水投与を設けた。14日間連続投与し, 最終投与後12時間絶食とし(水分は自由に与えた), エーテル麻酔後屠殺した。従って各世代8群の計24群について各群6—8匹ずつを用い検討した。

膵切除後再生膵に関する実験においては, 体重180—220gのラットをover nightで絶食させた(ただし水分は自由に与えた)後, エーテル麻酔下で無菌的に手術操作を加え, (1) 単開腹群, (2) duodenal segmentの一部とparabiliary segmentを残す70%膵部分切除群, (3) parabiliary segmentのみを残す90%膵部分切除群を作製した。手術後は, 水分・食餌を自由に与えた。これら3群に対して, CaeruleinおよびHydrocortisoneを12時間毎に14日間腹腔内投与し, 最終投与後12時間は絶食とし(ただし水分は自由に与えた), エーテル麻酔後屠殺した。用いた薬剤濃度は, Caeruleinは0.3, 1.0, 3.0μg/kg, Hydrocortisoneは2, 5, 20mg/kgである。対照群として生理的食塩水投与群を設けた。以上, 術式別の3群のそれぞれに7群が存在し, 計21群を各群6—8匹について検討した。

(4) 測定 屠殺前のエーテル麻酔後, 体重を測定し, 開腹後腹部大動脈より採血の後, 慎重に膵組織を切除しその重量を測定した。4℃のもと100mMトリス塩酸緩衝液(pH8.0)中に100mMKCl, 20mM $CaCl_2$ および1% (wt/vol) tritox X-100を含む8ml溶液中に50ないし250mgの膵組織を入れ, 10ml用グラスステフロン性ホモジナイザーにて, 0.10ないし0.15mmのclearance spaceの内筒を組み合わせ, 5—7往復にてホモジネートを作製した。ホモジネートは-80℃のもとで保存し, 測定時に4℃下で溶解した。

なお蛋白量定量は対照としてbovine albuminを用いLowry¹³⁾法にて, アミラーゼ酵素活性はblue starch法¹⁴⁾(Sigma社Kit)を, DNA定量は抽出操作の後, diphenylamine reaction法¹⁵⁾を用いた。

実験結果

1. 成熟期段階別膵に対するCaerulein, Hydrocortisoneの効果

(1) 補乳期(生後7日目以後処理群)(表1)

生理的食塩水投与を行った対照群の各parameter値は表のごとくである。Caerulein投与開始後14日目のすなわち生後21日目において, Caerulein投与量と各

表1 授乳期における薬剤投与後の膵変化

測定因子	Saline	Caerulein(μg/kg)			Hydrocortisone (mg/kg)			
		0.3	1.0	3.0	1.25	5	12.5	50
体重(g)	38.7±2.1	40.8±1.6	39.6±2.1	38.6±1.7	36.9±1.4	36.6±1.9	32.6±1.5	30.6±1.7
膵重量(mg)	211±10	208±13	264±24*	286±25*	234±18	268±22	278±14	296±13
膵重量(mg)/100μgDNA	12.1±0.4	12.4±0.6	15.5±1.5*	17.4±1.7*	14.6±0.7	15.0±0.11	19.6±0.13	21.0±1.8
アミラーゼ(U)/100μgDNA	92±10	99±18	126±24*	142±21*	97±13	248±28*	354±31*	388±28*
蛋白量(mg)/100μgDNA	0.90±0.16	1.04±0.12	1.21±0.15*	1.37±0.24*	1.00±0.16	2.18±0.29*	2.75±0.33*	2.88±0.33*
Total DNA(mg)	1.74±0.10	1.68±0.12	1.70±0.15	1.64±0.18	2.11±0.12	2.19±0.09	2.26±0.08	2.38±0.06

*P<0.05 **P<0.01 ***P<0.001

Parameterの変化を比較すると, 体重およびtotal DNA量については投与量間では差はみられず対照群値とはほぼ同値である。これに対し, 膵重量および単位DNA量当たりの膵重量・組織アミラーゼ活性・組織蛋白量値は, 0.3μg/kg投与群では対照群と有意差を認めないのに対し, 1.0μg/kg, 3.0μg/kg投与群ではいずれのparameterも有意の増加を示した。膵重量の平均値については, 対照群と比べ1.0μg/kg群で25—30%, 3.0μg/kg群で38—44%, アミラーゼ活性はそれぞれ89%・113%増, 蛋白量は61%・86%の増加を示した。しかし, 両投与群間においては明らかな有意差は認められなかった。これに対しhydrocortisone投与においては, 体重は投与量が多いほどその増加量は減少し, 5mg群においては対照群と比べ79.3%値を示した。しかし, 膵重量・アミラーゼ活性・組織内蛋白量・総DNA量は, 投与量の増加にともない明らかに増加した。すなわち50mg/100g体重投与群においては, 対照群のそれに比べ膵重量で40%・単位DNA量当たりでは80%, アミラーゼ活性は300%, 蛋白量は220%, DNA量は35%の増加と顕著な差を認めた。

なお対照群と明らかな有意差(p<0.05)を示したのは, 体重で1.25mg群以上, 総膵重量・アミラーゼ活性・組織蛋白量・総DNA量で0.5mg群以上, 単位DNA量当たりの膵重量で1.25mg投与群以上で認められた。

(2) 離乳期(生後21日目以後処置群)(表2)

対照群と比較し, caerulein投与を行った場合, 0.3μg/kg投与群ではいずれのparameterも有意差はなかった。また, 平均値の比較で多少の増減を認めるものの体重は各投与量間に差は認められなかった。しか

表2 離乳期における薬剤投与後の膵変化

測定因子	Saline	Caerulein(μg/kg)			Hydrocortisone (mg/kg)			
		0.3	1.0	3.0	1.25	5	12.5	50
体重(g)	76±6	79±6	77±6	74±5	78±7	74±9	72±5	66±4
膵重量(mg)	367±24	382±18	483±29*	481±26*	378±18	409±22	411±21	432±22
膵重量(mg)/100μgDNA	15.2±0.6	16.1±0.9	18.2±1.3*	18.6±1.4*	16.9±1.1	17.9±1.4	18.2±0.9	19.4±1.6
アミラーゼ(U)/100μgDNA	147±13	138±12	209±26*	278±31*	160±15	254±27	349±45	330±28
蛋白量(mg)/100μgDNA	1.16±0.05	1.19±0.04	1.67±0.13*	1.93±0.26*	1.24±0.08	1.43±0.07	1.72±0.13	1.68±0.15
Total DNA(mg)	2.41±0.12	2.38±0.11	2.64±0.08*	2.59±0.11	2.24±0.09	2.29±0.08	2.86±0.10	2.33±0.11

*P<0.05 **P<0.01 ***P<0.001

し膵重量・アミラーゼ活性・蛋白量・総DNA量は1.0 μg/kg以上投与群で明らかに増加しており、とくにアミラーゼおよび組織蛋白量の増加は著しく、対照群に比べ前者で約100%、後者で約60%の増加を認めた。

なお、1.0μg群と3.0μg群においては両群間で全parameterにおいて有意差はなかった。hydrocortisone投与においても caerulein とほぼ同様の結果を得た。すなわち体重および総DNA量は投与量のいかんにかかわらず対照群と有意差はなかった。また他のparameterについては、5mg/kg体重以上の連続投与において、有意な増加があり、12.5mg/kg群と50mg/kg群の比較においては相互間に差はなかった。

(3) 成熟期(表3)

caerulein投与においては、0.3μg/kg群で全parameter値で対照群のそれと有意差はなかった。また体重変化は投与量のいかんにかかわらず、ほぼ同一値を示した。しかし、1.0μg/kg以上投与においては、他のすべてのparameter値が増加した。3.0μg/kg群の各々の値は、平均値で1.0μg/kg群のそれよりわずかに上回る傾向を示したが、相互間における有意差検討においては差は認められなかった。

hydrocortisone投与においては、1.25mg/kg群で全parameter値で対照群のそれと有意差はなかった。また総DNA量は投与量のいかんにかかわらず、ほぼ同一値を示した。体重は平均値における比較で、投与量が増加するとともに減少傾向を示し、対照群との比較では12.5mg/kg以上投与で有意な低下を示した。膵重量・アミラーゼ活性・蛋白量は5mg/kg投与以上でいずれも対照群値に比べ、明らかな高値を示した。なお、5mg/kg群と50mg/kg群では、後者で有意な高値を示したが、5mg/kg群と12.5mg/kg群あるいは12.5mg/kg群と50mg/kg群との比較においては、それぞれお互いに有意はなかった。

2. 膵部分切除後残存膵の変化

膵部分切除後の残存膵の変化は、70%切除群で duodenal segment と parabiliary segment について、90%切除群で parabiliary segment について検討し

表3 成熟期における薬剤投与後の膵変化

Table with 4 main columns: Saline, Caerulein (0.3, 1.0, 3.0), Hydrocortisone (1.25, 5, 12.5, 50). Rows include body weight, pancreas weight, amylase activity, and total DNA.

*p<0.05 **p<0.01 ***p<0.001

た。なお、sham operation群で検討した duodenal segment は、70%切除時残存させる胆管側2分の1のそれについて検討した。

(1) 部分切除後残存膵の膵重量一体重比の経時的変化(表4)

duodenal segment の変化は、sham operation群で術後経過日数とともに平均値で0.75, 0.80, 0.84と増加傾向を示したが、その変化には有意差がなかった。70%部分切除群でも全く同様の傾向を示した。しかし、sham operation群と70%部分切除群間では明らかに有意差があり、後者が1.4~1.6倍値を示した。

次に, parabiliary segment の変化であるが, sham operation群と90%部分切除群で術後経過日数とともに平均値は減少傾向を示したが、各数値間に全く有意差がなかった。70%切除群では、14日目値が28日目・56日目値と比較して有意に高値を示した。28日目値と56日目値はほぼ同値であった。また、3群間での同一術後日数における比較では、術後14日目において3群間のおのおの有意差が認められ、90%切除群、70%切除群、sham operation群の順に高かった。これに対し、28日目・56日目のそれは、sham operation群と70%切除群において、平均値で後者がやや高値を示すものの有意差はなく、90%切除群で明らかに高値となり、sham operation群の、1.7~1.8倍を示した。

(2) 14日間連続薬物投与後の膵変化

表5~8中の数値はsham群, 70%群, 90%群それぞれ

表4 膵部分切除後の残存膵重量変化(膵重量一体重比)

Table with 5 columns: Segment, Treatment, 14日, 28日, 56日. Rows include DS (Sham, 70%pp) and PS (Sham, 70%pp, 90%pp).

DS: duodenal segment, PS: parabiliary segment, PP: partial pancreatectomy. 数値は平均値±S.E. ×10⁻³

表5 傍胆管領域膵重量の術式別・投与薬剤別変化

Table with 4 main columns: Saline, Caerulein (0.3, 1.0, 3.0), Hydrocortisone (2, 5, 10). Rows include sham, 70%PP, 90%PP.

() : sham saline 投与群値を1.0とした場合の相対値

れの生食投与後に得られた平均値を1とした場合の相対値で、()内の数値は、sham operation群で生食投与を行った時に得られた平均値を1とした場合の相対値を示す。

(a) 膵重量 (表5)

sham operation群において、対照である生食投与後の膵重量に比べ有意に高値を示したのは1.0 μ gおよび3.0 μ g/kg caerulein投与を行った場合のみで、hydrocortisone投与においては、ほとんど変化がなかった。

70%切除群においてはcaerulein1.0 μ gおよび3.0 μ g/kg投与の場合、hydrocortisone 5mgおよび20mg/kg投与の場合であった。

90%切除群においてはcaerulein 0.3 μ g/kg投与においてのみ有意差はなかった。他は高値を示し、dose-dependenceを示した。

一方、対照群についてのみ、sham operation群・70%切除群・90%切除群で比較すると、sham operation群に比べ、平均値でそれぞれ1.1倍、1.4倍で、90%切除群で有意な高値を示した。caerulein投与の場合は、対照群と同様に投与のいかにかわらず90%切除群にのみ有意な高値を認めたのに対し、hydrocortisone投与においては、70%切除群においても高値を示し、また70%切除群と90%切除群間でも有意差が認められた。

(b) 組織アミラーゼ活性 (表6)

Sham operation群、70%切除群、90%切除群のいずれにおいても、caerulein0.3 μ g/kg投与およびhydrocortisone 2 mg/kg投与において対照群と差がないのに対し、これより投与量の多い場合は有意な高

表6 傍胆管領域組織内蛋白量の術式別投与剤別変化

投与薬剤 術式	(実測値) (mg/100g DNA)	Saline	Caerulein(μ g/kg)			Hydrocortisone(mg/kg)		
			0.3	1.0	3.0	2	5	20
sham	1.54 \pm 0.13	1.0	1.1	1.8	2.3	1.0	1.3	1.4
70%PP	1.32 \pm 0.12	1.0 (0.9)	1.1 (0.9)	1.7 (1.5)	2.1 (1.9)	1.2 (1.0)	1.3 (1.1)	1.5 (1.3)
90%PP	1.18 \pm 0.11	1.0 (0.8)	1.1 (0.9)	1.6 (1.4)	1.6 (1.3)	1.6 (1.3)	2.0 (1.3)	2.1 (1.7)

() : sham:saline 投与群値を1.0とした場合の相対値

表7 傍胆管領域膵アミラーゼ活性の術式別・投与剤別変化

投与薬剤 術式	(実測値) (U/100g DNA)	Saline	Caerulein(μ g/kg)			Hydrocortisone(mg/kg)		
			0.3	1.0	3.0	2	5	20
sham	228 \pm 13	1.0	1.1	1.7	2.6	0.9	1.5	1.9
70%PP	180 \pm 19	1.0 (0.8)	1.0 (0.8)	1.6 (1.3)	2.3 (1.8)	1.2 (0.9)	1.4 (1.1)	1.5 (1.2)
90%PP	142 \pm 22	1.0 (0.6)	1.0 (0.6)	1.7 (1.1)	1.8 (1.1)	1.2 (0.7)	1.6 (1.0)	1.8 (1.1)

() : sham:saline 投与群値を1.0とした場合の相対値

表8 傍胆管領域膵組織内 DNA 量の術式別投与剤別変化

投与薬剤 術式	(実測値) (mg/各体重 \times 10 ³)	Saline	Caerulein (μ g/kg)			Hydrocortisone (mg/kg)		
			0.3	1.0	3.0	2	5	20
sham	1.94 \pm 0.12	1.0	1.0	1.4	1.6	1.0	1.0	0.9
70%PP	2.32 \pm 0.20	1.0 (1.2)	1.0 (1.2)	1.4 (1.7)	1.5 (1.8)	1.0 (1.2)	1.3 (1.5)	1.5 (1.8)
90%PP	2.43 \pm 0.18	1.0 (1.2)	1.1 (1.4)	1.8 (2.3)	1.6 (2.0)	1.6 (2.0)	2.0 (2.5)	2.1 (2.6)

() : sham:saline 投与群値を1.0とした場合の相対値

値を示した。

対照群間における比較では、膵切除量が多いほど低値を示す傾向にあり、caerulein投与の場合においても同様の傾向を示し、投与量が多い場合ほど顕著であり、3群間相互に有意差が認められた。これに対し、hydrocortisone投与の場合は、同様の傾向を認めるもcaeruleinほど著しくはなく、sham operation群と切除群間で有意差はあるものの、70%切除群と90%切除群間で差はなかった。

(c) 組織蛋白量 (表7)

sham operation群、70%切除群では、caerulein1.0 μ g/kg以上、およびhydrocortisone 5mg/kg以上投与において、90%切除群においてはcaerulein 1.0 μ g/kg以上およびhydrocortisone投与において、有意な高値を示した。対照群では切除量が多いほど低下傾向を示し、caeruleinでは投与量が多いほどその傾向が一層顕著となった。hydrocortisone投与においては必ずしも一定の傾向を示さなかった。

(D) 組織総 DNA 量 (表8)

Sham operation群においては、caerulein1.0 μ g/kg投与以上で高値を示したが、hydrocortisoneでは投与量の如何にかかわらず対照群値と差がなかった。70%切除群では、caerulein 1.0 μ g/kg以上またはhydrocortisone 5mg/kg以上で高値を示した。90%切除群では、caerulein1.0 μ g/kg以上およびhydrocortisone投与で高値を示し、とくに後者では投与量が多いほどあるいは、切除量が多いほど高値を示した。

考 察

各種発達段階にある膵外分泌系細胞の成育と機能に与える agonistic hormone の影響を検索する目的で、2種の実験モデルを用いて検討した。この2種のモデルのひとつは、いわゆる個体として、あるいは細胞機能として正常発達段階の過程にあるラットの膵について検討したものである。われわれが選択したのは、生後7日目、21日目、およびyoung-adultである。生後7日目に生存しているラットは、いわゆる乳児期の段

階にあり, 一般に生命力が強く諸組織機能もほぼ正常に発達していると考えられる。また生後21日目ラットは離乳期に, 体重120—140g ラットは成熟期直前の段階にあたる個体である。すなわち選択した時期は, いずれも個体としてのホルモン環境はそれぞれ特徴的時期であり, 膵外分泌系細胞が多くのホルモンにより複雑にコントロールされていることを考慮すると, 今回の実験目的のひとつにかなった成育段階時期といえよう。

また部分切除後膵に対する影響について検討を行った理由の第1は, 大量膵切除後の再生膵細胞に対する影響を経時的に検討すること, 第2は膵再生現象を caerulein, あるいは hydrocortisone で亢進させるためにはどの程度の投与量が必要か, という点にあった。ただし本実験方法では, 必ずしもこれら2点を満足させえる条件とは言えない。たとえば前者の再生膵細胞に対する影響についての検討においては, 部分切除後膵に再生膵細胞がごくわずかしかなことから, 再生膵細胞そのものに対する効果を必ずしも観察したとは言えないことがあげられる。

つぎに問題となるのは投与に用いた薬用量についてである。caerulein は cholecystokinin の生物活性を有する一部と同一構造を有する合成物質であるが, *in vivo* において分泌される cholecystokinin の定量法については必ずしも確立しているとは言えず, 従って caerulein の薬用量について論じることは, 現時点では尚早と考える。しかし今回の2種の実験モデルでの結果から, 0.3mg/kg 体重以下は physiological dose, 1.0mg/kg 体重以上は pharmacological dose と考えられた。乳児期における薬理学効果としては, hypertrophy および蛋白合成促進作用を認めたが, 個体の体重および膵組織内 DNA 量については, 全く対照群と差がなかった。離乳期においては hypertrophy と軽度の hyperplasia を示した。hypertrophy の効果については, 乳児期のそれより顕著であった。young-adult においては著しい hyperplasia と hypertrophy 効果を示した。これに対し hydrocortisone の薬用量は, 5mg/kg 以上で, 乳児期では hypertrophy 効果を示し, 体重および膵内総 DNA 量も増加し, hyperplastic に作用した。離乳期のラットにおいても同様の傾向が認められたが, 体重および総 DNA 量については, 平均値で差はあるものの有意差はなく hypertrophy 効果のみである。ただし乳児期のそれと比較するとその効果は対照群との比較でやや低下していた。young-adult におい

てはそれらがさらに低下していた。すなわち caerulein, hydrocortisone とともに薬用量においては hypertrophy 作用があり, caerulein の場合は成熟型細胞ほど, hydrocortisone の場合は未熟な細胞ほど, 強い効果が出現した。

膵部分切除後の再生膵についても同様の結果を得た。すなわち, 膵切除量が大きいほど再生率が高く, 従って未熟型細胞も多いと考えられる。これを根拠におくと, caerulein 投与で切除量が少ないほど, hydrocortisone 投与で切除量が大きいほど強く発現していることから, caerulein は成熟型細胞に, hydrocortisone は未熟型細胞に hypertrophy 効果を示すといえる。また hyperplasia 効果の点では, caerulein で対照群と著しい差を示さないが, hydrocortisone では切除量が大きいほどその亢進効果は大きく発現すると考えられる。

実際臨床上, 膵切除後の膵再生については積極的に肯定しうる証拠は少なく, ふるくは Sidorova¹⁶⁾なども実験的に成熟動物において膵切除を行っても再生しないとしている。しかし, Pearson ら¹⁷⁾は同様にラットを用いて膵再生の存在を確認している。われわれの今回の実験においてもこの点については確認した。

糖質コルチコイドが, 核酸代謝および酵素合成において影響を与えることについては, 古くから知られており, 肝・心・腎などでは著しい抑制効果が, 胃および空腸粘膜・脳・脾では対照群と差がないことが報告されている²³⁾。しかし, Sessa⁵⁾および Morisset ら⁴⁾の報告によると膵は例外的に酵素合成を, また未熟型細胞の DNA 合成についても亢進させることを報告している。*in vitro* におけるわれわれのマウス胎児膵細胞培養においても, その成育に hydrocortisone が必須であることが確認されている¹⁸⁾ことから, とくに胎児期・新生児期の膵外分泌系細胞の成育・分化には重要な影響を与えているといえよう。

膵外分泌細胞に対し agonist として知られる薬物が, DNA 合成・RNA 合成を促進させることは知られており, caerulein の効果についての検索も既にいくつかの報告を認める^{19)~21)}。しかし, いずれも成熟動物正常膵についての短期間投与効果について検索したもので, 今回のように乳・幼児期および再生膵について長期投与を行った報告はない。なお連続投与期間を14日間とした理由は, 生後7日目ラットが離乳期に入るまでの期間であり, また切除後膵の DNA 亢進期間が切除後10—14日間ということによる。

pentagastrin¹⁹⁾²²⁾, secretin^{19)~21)}についても報告がある。これらも、食物摂取あるいは飢餓により、影響を受けやすいホルモンであることから検索が成されている。興味深い報告としては、これらホルモンの分泌機構に関係することであるが、栄養法を経静脈的におこなうと膵において飢餓状態とほぼ同じ反応、すなわち膵の成育、膵内蛋白量・酵素量およびRNA合成が減少するといわれている²³⁾。しかし、経口摂取後、上部消化管から分泌される secretin, gastrin, あるいは caerulein を今回のように単独投与すると、膵に経口摂取時とほぼ同様かそれ以上の反応を得ることができる。この点で、これらホルモンは主として食物と膵の媒介としての役割を果たしているだけのように考えられる。しかし、今回の切除後膵に対する効果を観察する限りでは、切除14日目までに、caerulein あるいは hydrocortisone の影響で亢進した膵再生状態は、その後ほぼ一定状態で維持されたことから、DNA合成期におけるこれらホルモンの投与は膵細胞とくに外分泌系細胞の再生を亢進させると考えられた。

今後は内分泌系細胞についても検討する必要があると考えている。

文 献

- 1) Wells BB, Kendall EC: The influence of corticosterone and C12 hydroxydehydrocorticosterone (compound E) on samtic growth. Proc Staff Meet Mayo Clin 15: 324-328, 1940
- 2) Loeb JN: Coricosteroids and growth. N Engl J Med 295: 547-552, 1976
- 3) Henderson IC, Fischel RE, loeb JN: Suppression of liver DNA synthesis by cortisone. Endocrinology 88: 1471-1476, 1971
- 4) Morisset J, Jeliweur L: Effect of hydrocortisone on pancreatic growth in rats. Am J Physiol 239(Gastrointest Liver Physiol 2): G95-G98, 1980
- 5) Sesso A: Effect de la thyroxine et de la cortisone sur les grains de secretion, les acides nucleiques et les activities amyloytique et proteolytique de pancreas chez le jeune. rat. C R Searces Acad Sci (III) 254: 569-570, 1962
- 6) Deschodt-Lancdman MP, Robberecht J, Baya CC et al: Hormonal and dietary adaptation of rat pancreatic hydrolases before and after weaning. Am J Physiol 226: 39-44, 1974
- 7) Morisset J, Larose L: Development of the sensitivity of the rat pancreatic acini to urecnoline: Effect of corticosterone. In Nerves and the Gut. Thorofare, NJ: Slack, 1977, p142-153
- 8) 伊藤俊哉: 膵頭十二指腸切除術後遠隔時の膵内外分泌機能の変動. 日消外会誌 10: 142-148, 1977
- 9) 米村 豊, 高島 達, 松本伸夫ほか: 膵大量切除術発症する糖尿病の成因, 一特にラ氏島細胞動態について. 日外会誌 85: 356-362, 1984
- 10) Mizumoto R, Kawarada Y, Goshima H et al: Carbohydrate Metabolism and endocrine function in the pancreas remnant after major pancreatic resection. Am J Surg 143: 237-243, 1982
- 11) Gooszen HG, Bosman FT, Schilfgaard VR: The effect of duct obliteration on the histology and endocrine function of the canine pancreas. Transplantation 38: 13-17, 1984
- 12) Tze WJ, Tai J: Intracerebral allotransplantation purified pancreatic endocrine cells and pancreatic islet in diabetic rats. Transplantation 38: 107-111, 1984
- 13) Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL et al: Protein measurement with the Folin phenol reagent. J Biol Chem 193: 265-275, 1951
- 14) Bernfield P: Amylase, In: Methods in Enzymology. New York: Academic, 1955, p149-158
- 15) Volkin E, Cohn WE: Estimation of nucleic acids. Biochem Anal 1: 287-303, 1954
- 16) Sidorova VF: Effect of age on ability of the rat pancreas to regenerate. Bull Eksp Biol Med 68: 79-83, 1969
- 17) Pearson KW, Scott D, Torrance C: Effects of partial surgical pancreatectomy in rats. 1. Pancreatic regeneration. Gastroenterol 72: 469-473, 1971
- 18) Hirata K, Oku T, Freeman AE: Duct, exocrine and endocrine components of cultured fetal mouse pancreas. In Vitro 18: 789-799, 1982
- 19) Dembinski AB, Johnson LR: Stimulation of pancreatic growth by secretin, caerulein and pentagastrin. Endocrinology 106: 323-327, 1979
- 20) Solomon TE, Vanier M, Morisset J: Cell stite and time course of DNA synthesis in pancreas after caerulein and secretin. Am J Physiol 245: G99-G105, 1983
- 21) Homma T, Malik KU: Effect of secretin and caerulein in canine pancreas: Relation to prostaglandins. Am J Physiol 244: G660-G667, 1983
- 22) Peterson H, Solomon T, Grossman MI: Effect of chronic pentagastrin, cholecystokinin, and secretin on pancreas of rats. Am J Physiol 234: E286-E293, 1978
- 23) Johnson LR, Copeland EM, Dedrick SJ et al: Structural and hormonal alterations in the gastrointestinal tract of parenterally fed rats. Gastroenterology 68: 1177-1183, 1975