

ラット膵部分切除後残存膵組織の再生に対する caerulein, hydrocortisone, FOY-305 の単独および併用効果

札幌医科大学外科学第1講座

及川 郁雄 平田 公一 早坂 滉

膵切除後残存膵組織の再生に対する caerulein(CA), hydrocortisone(HC)および FOY-305(FOY)の単独あるいは併用効果についてラットを用いて検討した。Sham 群および90%膵切除群を作製し、CA, HC, FOY の単独投与および CA と HC あるいは HC と FOY を併用投与した群について、おのおの8匹のラットを用い、体重、膵重量、組織アミラーゼ活性、組織蛋白量、組織 DNA 量を検討した。その結果、sham 群では CA による影響が著明で、各併用投与群では全ての検討因子について、各薬物の単独投与に比較し、相乗的效果を得た。膵切除群では HC による影響が著明で、sham 群と同様に、各併用投与群では各薬物の単独投与群に比較し、すべての検討因子で相乗的效果を得た。以上より、CA, HC, FOY を併用投与した場合、少量投与でも膵切除後残存組織の再生に対し十分な効果があることがわかった。

Key words: pancreas regeneration, caerulein, hydrocortisone, trypsin inhibitor

I. 緒 言

従来、膵は増殖・再生能が非常に乏しい臓器と考えられて来たが¹⁾、近年、動物実験のみならず²⁾³⁾、臨床的にも膵組織の再生が確認されている⁴⁾。また、消化管ホルモン、副腎皮質ホルモンあるいはトリプシンインヒビター(trypsin inhibitor, TI)などの薬物が膵の成長・再生に影響することは知られており、生育各段階の膵腺房細胞や膵切除後残存膵組織に対するそれらの効果が検討されている^{5)~10)}。特に、各薬物の作用機序の相違により、膵切除後の残存膵組織の再生に関しては、切除量の程度や再生過程の個々の時期で各薬物の効果に相違があることが解明されている¹⁰⁾。著者らは、膵切除後残存組織の再生に関して、hydrocortisone (HC) は切除後早期より膵腺房細胞の細胞増殖を促進するとともに増殖した膵細胞の機能的分化を促進し、caerulein (CA) や FOY-305 (FOY) は切除後後期のより成熟した膵腺房細胞に栄養効果を発現させることを既に報告している¹⁰⁾。

しかし、膵切除量が多くなると、切除直後から高血糖状態が出現し¹¹⁾¹²⁾、そのような個体に対し HC を投与した場合、生体に悪影響を及ぼすことは否めない。

これらを解決するひとつの手段として、作用機序の異なる薬物の併用効果が期待される。

CA と secretin (S) あるいは CA と HC の併用効果については正常膵腺房細胞で検討されているが⁵⁾⁶⁾、膵切除後残存膵組織でのこれらの併用効果については報告がない。

したがって、今回われわれは90%膵切除後残存膵組織の再生に対する、HC, CA, FOY の併用効果についてラットを用いて生化学的に検討した。

II. 方 法

1. 実験動物および使用薬物

全実験を通じ、体重160~200g の Wister 系雄ラットを用いた。CA, HC は Sigma 社製を、FOY は小野薬品工業株式会社製を用いた。

2. 手術方法

手術操作は約12時間の絶食(水分は自由に与えた)後に開始した。エーテル麻酔下で無菌的に手術操作を行った。

Sham 群に関しては、約5cm の腹部正中切開による開腹後、腹腔を約5分間露出した後、腹壁、皮膚を2号絹糸にて縫合し、閉腹した。

膵切除の範囲に関しては Richards ら¹³⁾の報告にもとづいた。すなわち、ラットの膵臓は、脾葉、十二指腸葉、胃葉、傍胆管葉の4膵葉に分かれており、各膵

葉の全膵に対する重量比はそれぞれ $42 \pm 10\%$, $37 \pm 12\%$, $11 \pm 3\%$, $9 \pm 3\%$ である。したがって、脾葉、胃葉および十二指腸葉の3膵葉を切除することにより90%膵除群を作製した。

3. 膵切除後残存膵組織における ^3H -thymidine uptakeの経時的变化についての検討

Sham群および90%膵切除群について、膵組織DNA合成能を検討する目的で術後1, 2, 3, 5, 10, 12, 14日目の ^3H -thymidine uptakeを検討した。

屠殺2時間前に ^3H -thymidine $0.5\mu\text{Ci/g}$ を腹腔内投与し、屠殺後、膵組織を慎重に切除した。膵重量測定後、 4°C のもと phosphate buffered saline 4mlに加え、ホモジネートを作製した。5%トリクロル酢酸4mlを加え、10分間煮沸後、 $3000 \times g$ 10分間遠心した。上清を glass fiber filter (Millipore社製)に吸着させ、放射活性を液体シンチレーションカウンター (Beckman LS-250 USA)で測定した。

4. 薬物投与

Sham群および90%膵切除群について、手術後翌日より、単独投与群ではCA1.0 $\mu\text{g/kg}$, HC3mg/kgを14日間連続して1日2回 (a.m. 7:00, p.m. 7:00) 腹腔内投与、FOY 20mg/kgを1日1回 (p.m. 7:00) 経口投与した。併用投与についての検討には、CA1.0 $\mu\text{g/kg}$ とHC3mg/kgを14日間腹腔内投与した群と、HC3mg/kgの腹腔内投与およびFOY20mg/kgを経口投与した群を用いた。CA, HCは生理的食塩水(生食)に溶解し投与した。FOYは蒸留水に溶解し、エーテルによる浅麻酔下、胃管より投与した。なお、対照群として、生食1mlを腹腔内投与した。以上、12群について、各々8匹のラットを用いて検討した。

5. 測定

最終投与後12時間絶食(水分は自由に与えた)とした。エーテル麻酔下で体重を測定した後、腹部大動脈より脱血後、開胸・屠殺した。膵組織を切除し、慎重に周囲の脂肪組織を除去した後に傍胆管葉および全膵重量をLIBRORAE1-160(島津社製)にて測定し、対照群に対する相対値を求めた。 4°C のもと、0.25M sucrose溶液8mlに膵組織(100~250mg)をいれ、ホモジネート作製した。ホモジネートは -80°C で保存し、測定時に 4°C 下で溶解した。

1) 蛋白量の測定

検体を 4°C で溶解後、0.2Mトリクロル酢酸で3回洗浄した。この沈査を0.3M KOH中で90分間可溶化し、牛血清アルブミンを標準として、Lowry法¹⁴⁾にて蛋白

量を測定した。

2) 組織アミラーゼ活性測定

Blue starch法(塩野義社キット)¹⁵⁾に従い分光光度計(島津UV-260)を用い、波長620nmにて測定した。

3) 組織DNA量定量

検体を 4°C で溶解後、0.2Mトリクロル酢酸で3回洗浄し、さらに、 70°C で20分間熱処理を加えた。Hukkelhovenらの方法¹⁶⁾に準じ、DNA量を測定した。検体にヌクレアーゼ活性を含まない30U/mlプロナーゼ $10\mu\text{l}$ を加え、 37°C で1時間インキュベートした。300mM MgCl_2 を含む200 $\mu\text{g/ml}$ のミスラマイシン溶液25 μl を加え、5000 $\times g$, 5分間遠心し、上清の蛍光を蛍光光度計(島津RF-540)を用い励起波長440nm, 蛍光波長540nmで測定した。

III. 結果

1. 膵切除後残存膵組織における ^3H -thymidine uptakeの経時的变化

Sham群の術後1日目の ^3H -thymidine uptakeを対照とし、相対値で表した(Table 1)。

Sham群では、全経過において経時的変動は少なく、ほぼ一定であった。膵切除群では、術後3日目まで経時的に増加し、その後は低下傾向を示し、14日目ではsham群と差がなかった。

膵切除後の ^3H -thymidine uptake 亢進は14日目までに終了することがわかったので、今回の検討対象を薬物投与後14日目とした。

2. 体重変化

Sham群では、HC単独投与群で体重の有意な低下を認めた。他の薬物の単独投与群および併用投与群で

Table 1 Change of ^3H -thymidine uptake in par-biliary segment of the pancreas after sham operation and 90% pancreatectomy

The numbers on the table are the ratios to the average of the uptake at the first day in sham operation. The absolute ratio of control is 180. 67 ± 20.54 cpm/pancreas. Values are means \pm S.E.,

	Post operative day						
	1	2	3	5	10	12	14
Sham operation	1.00 \pm 0.11	1.16 \pm 0.07	1.10 \pm 0.05	0.96 \pm 0.05	0.83 \pm 0.09	1.02 \pm 0.05	0.90 \pm 0.05
90% pancreatectomy	1.20 \pm 0.04	2.78 \pm 0.16*	6.01 \pm 0.22*	3.37 \pm 0.15*	1.75 \pm 0.07*	0.82 \pm 0.04	0.99 \pm 0.06

* $p < 0.005$ vs. the first day's value of the sham operation group

Table 2 Effect of the single and the combined administration of caerulein, hydrocortisone and FOY-305 on body weight after sham operation and 90% pancreatectomy

Values are means±S.E., $p < 0.05$ vs. value of the saline administration group

	Saline	Hydrocortisone	Caerulein	FOY	Hydrocortisone + Caerulein	Hydrocortisone + FOY
Sham operation	253±15	220± 8*	282±11	234±11	259±17	222±10
90% pancreatectomy	230±10	214±10	231±10	226±12	221± 7	218± 7

は平均値の増減を認めたが、対照群との間に有意差はなかった。

膵切除群では、単独投与群および併用投与群ともに対照群との間に有意差はなかった (Table 2)。

各薬物とも膵切除群では体重の低下傾向を示し、CA投与群および HC・CA 併用投与群で有意差 (前者 $p < 0.005$, 後者 $p < 0.05$) を認めた。

3. 膵重量に対する薬物効果

1) Sham 群

単独投与群では、CA および FOY 単独投与群で有意な増加を認めた。HC 単独では平均値の増加傾向を認めたが、対照群との間に有意差はなかった。併用投与群では両者ともに有意な増加を示し、各薬物の単独投与群よりも増加の程度は大きかった。各薬物の単独投与群と併用投与群との間の比較では、CA および FOY 単独投与群と各併用投与群との間には有意差はなかったが、HC 単独投与群との間には有意差を認めた (Fig. 1a)。

2) 膵切除群

単独投与群では、各薬物とも有意な増加を示した。平均値で比較すると、HC で対照の 2.30 倍、FOY で 1.69 倍、CA で 1.54 倍の増加を示し、HC の効果が著明であった。併用投与群では両者ともに有意な増加を示した。HC 単独投与群と両併用投与群とを比較すると、それぞれ同等の値を示し、有意差はなかったが、CA および FOY 単独投与群と各併用投与群との間には有意差があった (Fig. 1b)。

4. 組織アミラーゼ活性に対する薬物効果

1) Sham 群

単独投与群では、CA 単独投与で有意な増加を認めた。HC および FOY 単独投与では平均値の増加を認めるものの、有意差はなかった。併用投与群では両者ともに有意な増加を認め、各薬物の単独投与よりも増

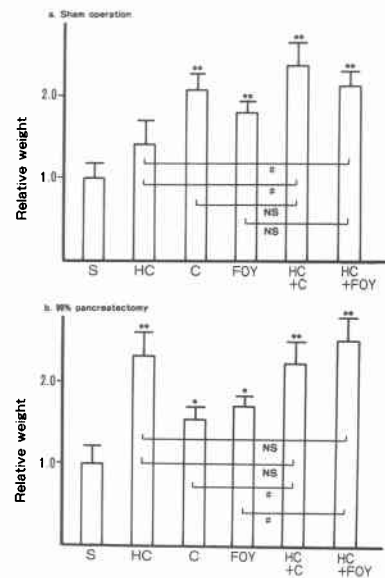
Fig. 1 Effect of the single and combined administration of caerulein, hydrocortisone and FOY-305 on wet weight in parabiliary segment after sham operation and 90% pancreatectomy

Fig. 1a shows the effect of the single and combined administration of the three agents on wet weight after sham operation group. Values are the ratios in the treated group to the average of the control group (saline administration group) and are means±S.E., ** $p < 0.005$ vs. value of the saline administration group

$p < 0.05$ vs. value of the single administration group

Fig. 1b shows the effect of single and combined administration of the three agents on wet weight in parabiliary segment after 90% pancreatectomy. Values are ratios in the treated group to the average of the control group (saline administration group) and are means±S.E., * $p < 0.05$ ** $p < 0.005$ vs. value of the saline administration group

$p < 0.05$ vs. value of the single administration group

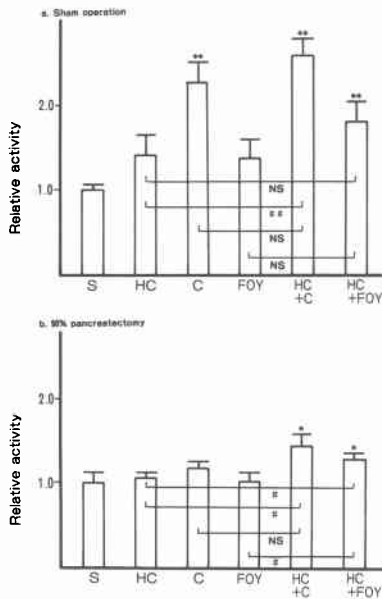


加は大きかった。各薬物の単独投与群と併用投与群との間の比較では、CA および FOY 単独投与群と各併用投与群との間に有意差はなかったが、HC 単独投与群と HC・CA 併用投与群との間に有意差を認めた (Fig. 2a)。

2) 膵切除群

各薬物とも、単独投与群では対照群と同等の値を示

Fig. 2 Effect of the single and combined administration of caerulein, hydrocortisone and FOY-305 on tissue amylase activity in parabiliary segment after sham operation and 90% pancreatectomy Fig. 2a shows the effect of the single and combined administration of the three agents on tissue amylase activity in parabiliary segment after sham operation. Values are the ratios in the treated group to the average of the control group (saline administration group) and are means±S.E.,
 **p<0.005vs. value of the saline administration group
 ## p<0.005vs. value of the single administration group
 Fig. 2b shows the effect of the single and combined administration of the three agents on tissue amylase activity in parabiliary segment after 90% pancreatectomy. Values are the ratios in the treated group to the average of the control group (saline administration group) and are means±S.E.,
 *p<0.05vs. value of the saline administration group
 # p<0.05vs. value of the single administration group



し、有意差はなかった。併用投与群では両者とも有意な増加を認めた。各薬物の単独投与群と併用投与群の比較では、CA 単独投与群と HC・CA 併用投与群の間に有意差はなかったが、HC および FOY 単独投与群

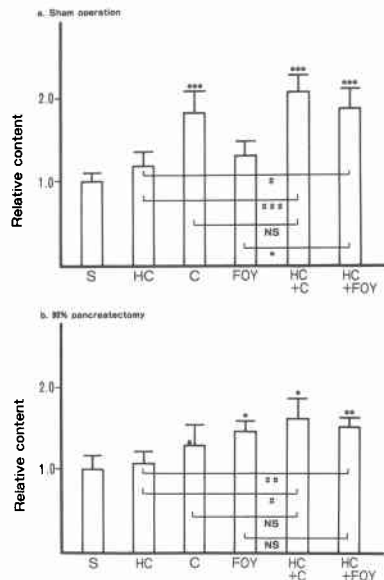
と各併用投与群との間に有意差を認めた (Fig. 2b).

5. 組織蛋白量に対する薬物効果

1) Sham 群

単独投与群では、CA 単独投与で有意な増加を認め

Fig. 3 Effect of the single and combined administration of caerulein, hydrocortisone and FOY-305 on tissue protein content in parabiliary segment after sham operation and 90% pancreatectomy. Fig. 3a shows the effect of the single and combined administration of the three agents on tissue protein content in parabiliary segment after sham operation group. Values are the ratios in the treated group to the average of the control group (saline administration group) and are means±S.E.,
 ***p<0.005vs. value of the saline administration group
 # p<0.05, ### p<0.005vs. value of the single administration group
 Fig. 3b shows the effect of the single and combined administration of the three agents on tissue protein content in parabiliary segment after 90% pancreatectomy. Values are the ratios in the treated group to the average of the control group (saline administration group) and are means±S.E.,
 *p<0.05 **p<0.01vs. value of the saline administration group
 # p<0.05 ## p<0.01vs. value of the single administration group



た。HCおよびFOY単独投与では平均値の増加を認めたが有意差はなかった。併用投与群では両者とも有意な増加を認めた。各薬物の単独投与群と併用投与群との間の比較では、CA単独投与群とHC・CA併用投与群との間に有意差はなかったが、HCおよびFOY単独投与群と各併用投与群との間に有意差を認めた(Fig. 3a)。

2) 膵切除群

単独投与群では、FOY単独投与で有意な増加を認めた。HCおよびCA単独投与では平均値の増加を認めたが有意差はなかった。併用投与群では両者とも有意な増加を認めた。各薬物の単独投与群と併用投与群との間の比較では、CAおよびFOYの単独投与群と各併用投与群との間に有意差はなかったが、HC単独投与群と各併用投与群との間に有意差を認めた(Fig. 3b)。

6. 組織DNA量に対する薬物効果

1) Sham群

単独投与群では、CA単独投与で有意な増加を認めた。HCおよびFOY単独投与では平均値の増加を認めるものの、有意差はなかった。併用投与群では両者とも有意な増加を認め、各薬物の単独投与群よりも増加の程度は大きかった。各薬物の単独投与群と併用投与群との間の比較では、CA単独投与群とHC・CA併用投与群との間に有意差はなかったが、HCおよびFOY単独投与群と各併用投与群との間に有意差を認めた(Fig. 4a)。

2) 膵切除群

単独投与群では、HCおよびFOY単独投与で有意な増加があった。CA単独投与では平均値の増加を認めたが有意差はなかった。平均値で比較すると、HC投与では対照の2.04倍、FOYで1.48倍の増加を示し、HCの効果が著明であった。併用投与群では両者とも有意な増加を示し、各薬物の単独投与群よりも増加の程度は大きかった。各薬物の単独投与群と併用投与群との間の比較では、HC単独投与群とHC・FOY併用投与群との間に有意差はなかったが、HC単独投与群とHC・CA併用投与群との間、あるいはCAおよびFOY単独投与群と各併用投与群との間に有意差を認めた(Fig. 4b)。

VI. 考 察

今回の結果から、sham群ではCAの効果が著明であり、CA単独投与群ですべての検討因子の有意な増加を認めた。FOY単独投与群では膵重量のみ有意に増加したが、その他の検討因子については対照群と差が

Fig. 4 Effect of the single and combined administration of caerulein, hydrocortisone and FOY-305 on total DNA content in parabiliary segment after sham operation and 90% pancreatectomy Fig. 4a shows the effect of the single and combined administration of the three agents on total DNA content in parabiliary segment after sham operation group. Values are the ratios in the treated group to the average of the control group (saline administration group) and are means \pm S. E.,

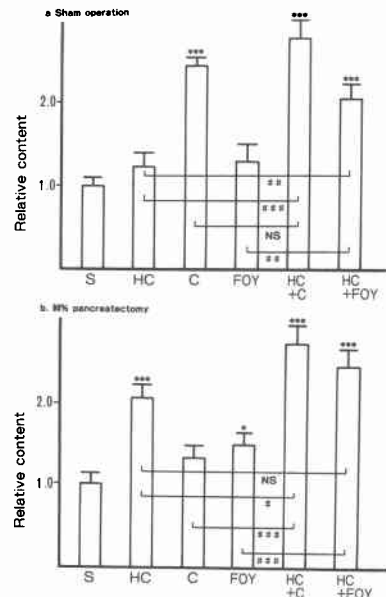
*** $p < 0.005$ vs. value of the saline administration group

$p < 0.01$ ### $p < 0.005$ vs. value of the single administration group

Fig. 4b shows the effect of the single and combined administration of the three agents on total DNA content in parabiliary segment after 90% pancreatectomy. Values are the ratios in the treated group to the average of the control group (saline administration group) and are means \pm S. E.,

* $p < 0.05$ *** $p < 0.005$ vs. value of the saline administration group

$p < 0.05$ ### $p < 0.005$ vs. value of the single administration group



なかった。また、HC単独投与群ではすべての検討因子について対照群と差がなかった。しかし、CAおよびFOYにHCを併用して投与した場合、すべての検討因子は有意に増加し、各薬物の単独投与群よりも平均

値の増加を示した。膵切除群ではHCの効果が著明で、HC単独投与により膵重量、組織DNA量の著明な増加を認めた。しかし、組織アミラーゼ活性、組織蛋白量に対する効果は、今回得られなかった。また、CAおよびFOY単独投与群においても膵重量、組織DNA量の増加を認めたが、HC投与群に比べ程度は小さく、また組織アミラーゼ活性、組織蛋白量に対する効果はなかった。しかし、各薬物の併用投与群ではすべての検討因子の有意な増加を認め、各薬物の単独投与群では効果がなかった組織アミラーゼ活性、組織蛋白量についても有意な増加を認めた。以上より、正常膵組織のみならず膵切除後残存組織の再生に対してもHC、CAおよびFOYは併用効果を有することがわかった。

著者らは¹⁰⁾、膵切除後残存膵組織の再生に対するCA、S、HCおよびFOYの効果を検討し、CAおよびFOYは正常膵組織に著明な栄養効果を発現し、HCは膵切除後早期の膵腺房細胞の分裂・増生を促進させ、かつ続いて増殖した膵腺房細胞の細胞分化を促進させることを既に報告している。今回の実験においては、HCの投与量を生理的投与量としたため¹⁷⁾、増殖した腺房細胞の細胞分化に対する効果は得られなかったが、切除後早期の細胞増殖に対しHCが十分な効果を有することがわかった。しかし、膵切除量が多くなるほど術後に膵内分泌機能低下、高血糖状態が早期から出現することは、臨床的にも¹²⁾実験的にも¹¹⁾報告されている。そのような個体にHCを大量に投与することは生体の代謝系統を増悪させ、時に致命的になることは否めない。今回、作用機序の異なる薬物を併用投与することで生理的用量でのHCの有効な効果が得られたことは、臨床応用への何らかの手口となる可能性がある。

生育各段階のラットの膵腺房細胞に対する薬物効果の検討で、HCは哺乳期のラット膵組織に栄養効果を発現し、CAは離乳期以降のラット膵組織に効果を発現したと報告されている⁹⁾。したがって、HCとCAでは膵腺房細胞の成熟度により効果発現に差が生じることが示唆される。特に、CAをはじめとした消化管ホルモンは標的細胞表面のreceptorに結合してはじめて効果を発現するとされていることから¹⁸⁾、幼若な腺房細胞では効果が少ないものと考えられる。しかし、HCとCAを併用することにより、哺乳期ラットの膵組織に相乗的な栄養効果が見られたという報告があり、HCと併用することにより、CAは幼若な膵腺房細胞に対しても栄養効果を発現しうることが確認されてい

る⁹⁾。これは、幼若ラットに副腎皮質ホルモンを投与すると、消化管の成熟が促進するという報告があることから¹⁹⁾、HCが膵腺房細胞の成熟を促進させ、その結果として腺房細胞のCAに対する反応性が高まることによって生じるものと推測される。

FOYの膵に対する効果は上部小腸に存在する向膵ホルモンを介するものであり、多くの報告はそれがCCKであるとしている⁹⁾²⁰⁾。したがって、膵切除後残存膵組織に対するFOYの効果はCAの効果とほぼ同様と考えられ、今回の実験からも、これを支持する結果が得られている。しかし、一方でFOY投与により、血中CCK濃度に変化はないが血中S濃度が著明に上昇し、それにもとまって膵アミラーゼ遊離が増加したという報告がある²¹⁾。FOYは経口投与された場合にのみ膵に栄養効果を発現させることから²²⁾、FOYの効果は膵に対する直接作用よりも消化管ホルモンなどのmediatorを介する間接的な効果と考えられるが、そのmediatorの決定にあたっては現在も議論されている問題である。しかし、Sも標的細胞のreceptorに結合して効果を発現し、幼若膵細胞の培養実験で、Sを加えても培養中のアミラーゼ濃度に変化はないが、dbcAMPを加えるとアミラーゼ濃度が増加したという報告がある²³⁾。したがって、SもCAと同様に膵腺房細胞の成熟度により効果発現が異なり、幼若な腺房細胞では十分な効果を発現できないと考えられる。そのため、FOYが膵切除後残存膵組織に十分な栄養効果を発現できないのは、膵切除後増殖する膵腺房細胞は幼若であるため、FOYの作用を仲介するCCKあるいはSなどの消化管ホルモンの効果が十分に発揮されないためと考えられる。

また、膵内分泌系と膵外分泌系との間には密接な相関関係があり、ラ島門脈系と呼ばれる特異な血管構築が報告されている²⁴⁾。機能的にも、膵内分泌ホルモンであるインスリン、ソマトスタチンあるいはグルカゴンなどが膵外分泌機能を調節しているという報告があり²⁵⁾²⁶⁾、併用投与時にこの膵内外分泌相関、とくに内分泌ホルモンが影響していることは十分に考えられることである。インスリンは膵腺房細胞に作用し、CCKに対する膵腺房細胞の親知性を増加させるとされており²⁵⁾、HC投与時には内分泌系ホルモンを介した効果も加味されているものと考えられる。

以上より、作用機序の異なる薬物を併用することにより、膵切除後残存組織の再生に有効な結果を得た。これにより、膵再生を促進すると考えられる薬物の臨

床的応用の点で意義あることと考えられる。また、今後は、内分泌系の再生に対する効果、および各薬物投与時における内外分泌相関の関連についても検討する必要があると考える。

文 献

- 1) Leblond CP, Walker BE: Renewal of cell populations. *Physiol Rev* 36: 255-276, 1956
- 2) Elsässer HP, Adler G, Kern HF: Time course and cellular source of pancreatic regeneration following acute pancreatitis in the rats. *Pancreas* 1: 421-429, 1986
- 3) 矢野隆嗣: 膵再生の実験的研究—犬膵広範切除後残存膵の形態的再生と機能回復。日外会誌 86: 470-481, 1985
- 4) 松本道男, 小沼一郎, 江口正信ほか: 膵再生の可能性。胆と膵 2: 81-84, 1981
- 5) Morisset J, Jolicœur L, Genik P et al: Interaction of hydrocortisone and caerulein on pancreatic size and composition in the rat. *Am J Physiol* 241: G37-G42, 1981
- 6) Dembinski AB, Johnson LR: Stimulation of pancreatic growth by secretin, caerulein, and pentagastrin. *Endocrinology* 106: 323-328, 1980
- 7) Solomon TE, Morisset J, Wood JG et al: Additive interaction of pentagastrin and secretin on pancreatic growth in rats. *Gastroenterology* 92: 429-435, 1987
- 8) Petersen H, Solomon T, Grossman MI: Effects of chronic pentagastrin, cholecystokinin and secretin on pancreas of rats. *Am J Physiol* 234: E286-E293, 1978
- 9) Göke B, Printz H, Koop I et al: Endogenous CCK release and pancreatic growth in rats after feeding a proteinase inhibitor (Camostatate). *Pancreas* 1: 509-515, 1986
- 10) 及川郁雄, 平田公一: ラット膵部分切除後の残存膵組織の再生に対する Caerulein, Secretin, Hydrocortisone, FOY-305 の影響。札幌医誌 57: 495-511, 1988
- 11) Sandmeyer W: Über die Folgen der Pancreasextirpation beim Hund. *Z Biol* 11: 86-114, 1893
- 12) 木村泰三, 金丸 仁, 伊関丈治ほか: 膵切除後の膵内外分泌能—膵頭十二指腸切除後と Appleby 術後との比較。胆と膵 3: 543-548, 1982
- 13) Richards C, Fitzgerald PJ, Carol B et al: Segmental division of the rat pancreas for experimental procedures. *Lab Invest* 13: 1303-1321, 1963
- 14) Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL et al: Protein measurement with the folin phenol reagent. *J Biol Chem* 193: 265-275, 1951
- 15) 入江章子, 舟木正明, 阪東慶一ほか: Blue Starch 法による血清および尿中アミラーゼ活性の測定。基礎と臨 6: 2600-2607, 1972
- 16) Hukkelhoven MWAC, Vromans E, Markslog AMG et al: A simple fluorimetric microassay for DNA in hair follicles or fraction of hair follicles. *Anticancer Res* 1: 341-344, 1981
- 17) Loeb JN: Corticosteroids and growth. *N Engl J Med* 295: 547-552, 1976
- 18) Burnham DB, Williams JA: Stimulus-secretion coupling in pancreatic acinar cells. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 3(Suppl 1): S1-S10, 1984
- 19) Henning SJ, Jefferson MS et al: Delineation of the glucocorticoid-sensitive period of intestinal development in the rat. *Endocrinology* 104: 1158-1163, 1979
- 20) Liddle RA, Goldfine ID, Williams JA: Bioassay of cholecystokinin in rats: Effect of food, trypsin inhibitor, and alcohol. *Gastroenterology* 87: 542-549, 1984
- 21) 渡辺伸一郎, 張 正和, 白鳥敬子ほか: 合成トリプシン阻害剤 FOY-305 のイヌおよびラットの膵外分泌, 血中セクレチン・CCK に及ぼす影響について。消化管ホルモン研究会編集。消化管ホルモン(VII)。医学図書出版, 東京, 1987, p277-287
- 22) Ihse I, Arnesjö I, Lundquist I: Glucose-induced insulin secretion and pattern of exocrine pancreatic enzymes in the rat following oral and parenteral trypsin inhibitor administration. *Scand J Gastroenterol* 9: 719-724, 1974
- 23) Lebenthal E, Leung YK: Neonatal exocrine pancreatic secretory immaturity: Potential mechanisms and investigative approaches. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 5: 1-4, 1986
- 24) Fujita T: Insulo-acinar portal system in the horse pancreas. *Arch Histol Jpn* 35: 161-171, 1973
- 25) Otsuki M, Williams JA: Direct modulation of pancreatic CCK receptors and enzymes secretion by insulin in isolated pancreatic acini from diabetic rats. *Diabetes* 32: 241-246, 1983
- 26) Konturek SJ: Somatostatin and gastrointestinal secretions. *Scand J Gastroenterol* 11: 1-4, 1976

Effect of Single and Combined Administration of Caerulein, Hydrocortisone and FOY-305 on Regeneration of the Pancreas after 90% Pancreatectomy in Rats

Ikuo Oikawa, Koichi Hirata and Hiroshi Hayasaka
Department of Surgery (Section 1), Sapporo Medical College

We studied the effect of single and combined administration of caerulein, hydrocortisone and FOY-305 on the regeneration of the remnant pancreas after 90% pancreatectomy in rats. After a sham operation or a 90% pancreatectomy, rats were given with the three agents either singly or in combination. After the rats were killed, the pancreas was weighed and examined for tissue amylase activity, tissue protein content and total DNA content. The results were as follows: 1) In the sham operation group, caerulein produced a significant trophic effect and the trophic effect in the combined administration group was greater than that in the single administration group. 2) In the 90% pancreatectomized group, hydrocortisone produced significant trophic effect and the trophic effect in the combined administration group was greater than that in the single administration group. These data show that the effect of the combined administration of caerulein, hydrocortisone and FOY-305 on the growth of the pancreas was greater than that of the drugs given singly.

Reprint requests: Ikuo Oikawa First Department of Surgery, Sapporo Medical College
West-16, Sough-1, Chuo-ku, Sapporo, 060 JAPAN
