

# 神経ペプチドの Maus 唾液分泌反応の調節に及ぼす影響の研究 —cholecystokinin-octapeptide およびその近縁物質 ceruletide の自律神経作動薬による唾液分泌反応に 関する薬理的解析—

大久保 昇

岩手医科大学歯学部歯科薬理学講座

(主任：伊藤 忠信 教授)

(受付：1996 年 10 月 11 日)

(受理：1996 年 11 月 30 日)

**Abstract :** Effects of neuropeptides, cholecystokinin-octapeptide (CCK-8 : 5, 50, 500  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , s. c.) and its analogue ceruletide (Cer : 0.4, 4, 40  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , s. c.), on the salivary responses induced by autonomic drugs in mice were analyzed in a pharmacological manner.

It was found that CCK-8 further stimulated an increased response to the pilocarpine (0.8 mg/kg, s. c.)- induced salivation in the cholinergic nervous system. Cer further stimulated response to the dobutamine (10 mg/kg, s. c.)- induced salivation, but not to salbutamol (40 mg/kg, s. c.), in the adrenergic nervous system. On the other hand, CCK-8 and Cer showed no effects on the phenylephrine (5 mg/kg, s. c.)- and clonidine (5 mg/kg, s. c.)- induced salivation in the adrenergic nervous system. Thus, it suggests that CCK-8 has a different effect compared to Cer on the responses to the salivary secretion induced by autonomic drugs in mice.

**Key words :** cholecystokinin-octapeptide, ceruletide, autonomic drug, salivary secretion, mouse

## 結 言

神経ペプチドの一種である cholecystokinin (CCK) は、哺乳動物では消化管や脳に<sup>1-4)</sup>、両生類では皮膚腺に<sup>5)</sup>高濃度に存在することが知られている。CCK の薬理作用については食欲抑制作用<sup>6)</sup>、胆嚢の収縮作用、膵酵素分泌促進作用<sup>6)</sup>、および記憶障害改善作用<sup>7, 8)</sup>などが知られている。

最近、CCK は中枢神経系において神経伝達物質であるドパミンと共存し<sup>9)</sup>、その遊離には

$\text{Ca}^{2+}$  の存在が必要とされ、CCK 受容体の存在も推測されている<sup>10)</sup>。このような知見は CCK が神経伝達物質として、あるいは生体機能を調節する修飾物質としてその役割を演じている可能性を示唆している<sup>6, 11, 12)</sup>。しかし、末梢神経系や中枢神経系に存在している CCK<sup>10)</sup> が、どのような生理的意義を有するかは未だ不明な点が多い。また、唾液腺においても CCK とその近縁のペプチド物質が、唾液分泌調節機構に関与している可能性が示唆されているが<sup>13)</sup>、その役割については明らかではない。

---

Pharmacological study on regulatory effect of neuro-peptides, cholecystokinin-octapeptide and its analogue ceruletide, on the salivary response induced by autonomic drugs in mice.

Noboru Onkubo

(Department of Dental Pharmacology, School of Dentistry, Iwate Medical University, Morioka, 020 Japan)

岩手県盛岡市中央通 1 丁目 3-27 (〒020)

*Dent. J. Iwate Med. Univ.* 21 : 223 - 231, 1996

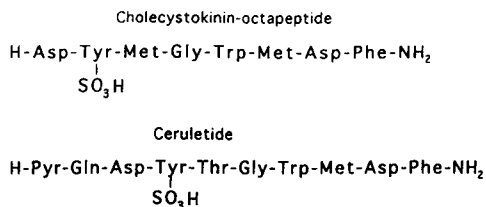


Fig.1. Chemical structures of cholecystokinin-octapeptide and ceruletide.

そこで本研究においては神経ペプチドの唾液分泌調節機構への係わりを明らかにするため、cholecystokinin-octapeptide とその近縁物質である ceruletide の自律神経作動薬による誘導唾液分泌反応への影響を薬理的な解析手法を用いて検討した。

### 材料と実験方法

#### 1. 実験動物

ddY 系雄性マウス (体重 29 g から 32 g) を 1 群 10 匹として用いた。マウスは 12 時間明暗サイクル (明: 午前 7 時から午後 7 時まで, 暗: 午後 7 時から午前 7 時まで) の温度  $23 \pm 2^\circ\text{C}$ , 湿度 50% から 60% に維持された動物飼育室で飼育し, オリエンタル固形飼料と水は自由に摂取させた。

#### 2. 使用薬物

(1) cholecystokinin-octapeptide (CCK-8, Sigma)。マウスへの投与量は 5, 50, 500  $\mu\text{g}/\text{kg}$  を用いた。

(2) CCK-8 近縁物質の ceruletide (Cer, 塩野義製薬)。マウスへの投与量は 0.4, 4, 40  $\mu\text{g}/\text{kg}$  を用いた。

Fig.1 は CCK-8 と Cer の化学式である。

本研究において用いた催唾剤および拮抗薬の用量は, マウスの唾液分泌反応の予備実験の結果から求めたもので, それぞれの反応を最もよく反映した用量である。

#### (3) その他の薬物

(i) Pilocarpine (0.8 mg/kg), 副交感神経作動薬としてムスカリン受容体の部分作動薬

(ii) Phenylephrine (5 mg/kg), 交感神経作動薬として  $\alpha_1$  受容体作動薬

(iii) Clonidine (5 mg/kg),  $\alpha_2$  受容体作動薬

(iv) Dobutamine (10 mg/kg),  $\beta_1$  受容体作動薬

(v) Salbutamol (40 mg/kg),  $\beta_2$  受容体作動薬を用いた。

これらの自律神経作動薬の拮抗薬として, 副交感神経作動薬に対しては atropine (1  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ), ムスカリン受容体拮抗薬。交感神経作動薬に対しては, (i) Metoprolol (20  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ),  $\beta_1$  受容体拮抗薬, (ii) Butoxamine (40  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ),  $\beta_2$  受容体拮抗薬を用いた。

また, CCK-8 などのペプチド物質に対する受容体拮抗薬 proglumide (100 mg/kg) を用いた。これらの薬物はすべて生理食塩水 (フィシザルツァ PL 注射用, 扶桑薬品) に溶解して調整した後, マウスの皮下に投与した。対照群のマウスには生理食塩水を等量投与した。

#### 3. 唾液分泌量の測定

Richter の方法<sup>14)</sup>を当教室で改良した Murai et al. の方法<sup>15)</sup>を用いて行った。マウスを urethane (1.0 g/kg, i. p.) で麻醉し, 特製の固定板上に固定した。催唾剤投与によって誘導された唾液は一定の条件で濾紙 (東洋濾紙 No.2) に吸着させ, 吸着した唾液のシミの面積を画像解析システム (IBAS-2000) により計測し, その値を唾液分泌量として評価した。

測定は催唾剤投与の直後から 10 分ごとに, 90 分間にわたって行い, 測定値の合計を全唾液量とし, 10 分ごとに得られた唾液量とともに比較検討した。

CCK および Cer は催唾剤投与の 30 分前, または 60 分前に投与した。各種の拮抗薬はいずれも催唾剤投与の 75 分前に投与した。

なお, 唾液分泌反応の測定はマウスの概日リズムを考慮して, 午前 10 時から午後 4 時までの間に行った。

#### 4. 統計学的検討

得られた結果は平均値  $\pm$  標準偏差で示した。結果の統計学的有意性は等分散を確認したの

**Table 1.** Effects of pretreatment with CCK-8 and ceruletide on pilocarpine-induced salivation in mice.

Compound	Dose (µg/kg)	Pilocarpine-induced salivation(mm <sup>3</sup> / 90 min) pretreatment with CCK-8 and ceruletide	
		30 min before	60 min before
CCK-8	0	3614.1 ± 286.1	3512.6 ± 282.0
	5	3599.6 ± 314.0	3973.1 ± 190.8*
	50	3681.4 ± 284.4	3723.1 ± 364.2
	500	3612.8 ± 342.2	3639.2 ± 455.6
Ceruletide	0	3762.9 ± 189.5	3950.6 ± 305.8
	0.4	3997.4 ± 256.4	3707.3 ± 388.3
	4	3901.7 ± 310.9	3948.4 ± 340.2
	40	3973.3 ± 321.8	3696.8 ± 407.7

mean ± S. D. n=10. \*p<0.05 vs 0 (µg/kg) group (control).

ち、一元配置分散分析法と Duncan multiple comparison test の検定法を用いて判定した。

**結 果**

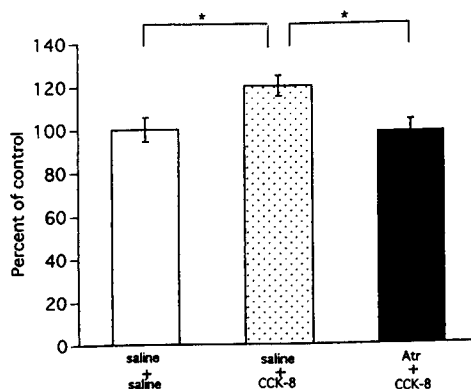
1. CCK-8 および Cer の唾液分泌反応に及ぼす単独作用

催唾剤を投与しない正常マウスへの CCK-8 (5, 50, 500 µg/kg) および Cer (0.4, 4, 40 µg/kg) の単独投与群では、麻酔下および無麻酔下においても、唾液分泌反応の発現は認められなかった。

2. Pilocarpine 誘導唾液分泌反応に及ぼす CCK-8 および Cer の影響

CCK-8 の 5 µg/kg を 60 分前に投与したマウスにおける pilocarpine (0.8 mg/kg) 誘導唾液分泌反応は、Table 1 に示すように対照群に比して有意な増大を示した。しかし CCK-8 の 50 µg/kg および 500 µg/kg の用量では、変化は認められなかった。

なお、atropine 1 µg/kg の前投与マウスにおいては、CCK-8 の 50 µg/kg および 500 µg/kg 投与群では誘導唾液分泌反応の増大はなく、5 µg/kg 投与群の pilocarpine (0.8 mg/kg) 誘導唾液分泌反応の増大は抑制された (Fig.2)。これ



**Fig.2.** Pilocarpine-induced salivary response in mice.

Each column (mean ± S. D.) expresses the value (% of control) of pilocarpine (0.8 mg/kg, s. c.)-induced salivary response 60 min after CCK-8 (cholecystokinin-8 : 5 µg/kg, s. c.) injection. n=10. \*p<0.05 vs saline + saline group (control 3512.6 ± 282.0mm<sup>3</sup>/90min) or saline+CCK-8 group. Atr : atropine (1µg/kg, s. c.).

に対して、Cer の 0.4, 4, 40 µg/kg の投与では、Table 1 に示すように、pilocarpine (0.8 mg/kg) 誘導唾液分泌反応には影響を示さなかった。

**Table 2.** Effects of pretreatment with CCK-8 and ceruletide on phenylephrine and clonidine-induced salivation in mice.

Compound	Dose ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ )	Phenylephrine-induced salivation ( $\text{mm}^3/90\text{min}$ ) pretreatment with CCK-8 and ceruletide		Clonidine-induced salivation ( $\text{mm}^3/90\text{min}$ ) pretreatment with CCK-8 and ceruletide	
		30 min before	60 min before	30 min before	60 min before
CCK-8	0	721.1 $\pm$ 71.4	824.1 $\pm$ 191.2	604.5 $\pm$ 43.7	638.8 $\pm$ 53.1
	5	679.1 $\pm$ 81.9	842.2 $\pm$ 141.1	632.9 $\pm$ 58.7	625.1 $\pm$ 101.0
	50	715.4 $\pm$ 105.6	818.4 $\pm$ 125.5	618.1 $\pm$ 68.0	673.8 $\pm$ 134.7
	500	712.0 $\pm$ 61.9	809.9 $\pm$ 146.7	622.6 $\pm$ 49.0	678.8 $\pm$ 98.4
Ceruletide	0	708.9 $\pm$ 128.9	738.1 $\pm$ 83.9	775.7 $\pm$ 54.8	601.9 $\pm$ 131.3
	0.4	757.0 $\pm$ 63.9	703.5 $\pm$ 93.3	765.8 $\pm$ 44.4	594.3 $\pm$ 102.4
	4	737.3 $\pm$ 89.8	717.4 $\pm$ 85.5	786.5 $\pm$ 63.3	620.1 $\pm$ 116.5
	40	736.8 $\pm$ 61.9	681.9 $\pm$ 97.8	770.0 $\pm$ 48.9	612.5 $\pm$ 85.3

mean  $\pm$  S. D. n=10.**Table 3.** Effects of pretreatment with CCK-8 and ceruletide on dobutamine-induced salivation in mice.

Compound	Dose ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ )	Dobutamine-induced salivation ( $\text{mm}^3/90\text{min}$ ) pretreatment with CCK-8 and ceruletide	
		30min before	60min before
CCK-8	0	823.7 $\pm$ 97.5	835.5 $\pm$ 121.0
	5	781.4 $\pm$ 100.4	843.7 $\pm$ 128.7
	50	771.8 $\pm$ 87.3	840.0 $\pm$ 118.2
	500	781.6 $\pm$ 83.1	839.1 $\pm$ 108.1
Ceruletide	0	1074.6 $\pm$ 274.4	872.2 $\pm$ 78.2
	0.4	978.6 $\pm$ 162.9	895.8 $\pm$ 96.5
	4	1046.5 $\pm$ 155.5	892.2 $\pm$ 104.5
	40	1639.7 $\pm$ 212.5*	1136.5 $\pm$ 137.9*

mean  $\pm$  S. D. n=10. \*p<0.05 vs 0 ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) group (control).

### 3. Phenylephrine および clonidine 誘導唾液分泌反応に及ぼす CCK-8 と Cer の影響

CCK-8 および Cer は、Table 2 に示すように、phenylephrine (5 mg/kg) および clonidine (5 mg/kg) の誘導唾液分泌反応には影響がみられなかった。

### 4. Dobutamine 誘導唾液分泌反応に及ぼす CCK-8 と Cer の影響

CCK-8 の 5, 50, 500  $\mu\text{g}/\text{kg}$  投与では、Table 3 に示すように、マウスの dobutamine (10 mg/kg) による誘導唾液分泌反応には影響を示さなかった。これに対して Cer の 0.4  $\mu\text{g}/\text{kg}$  および

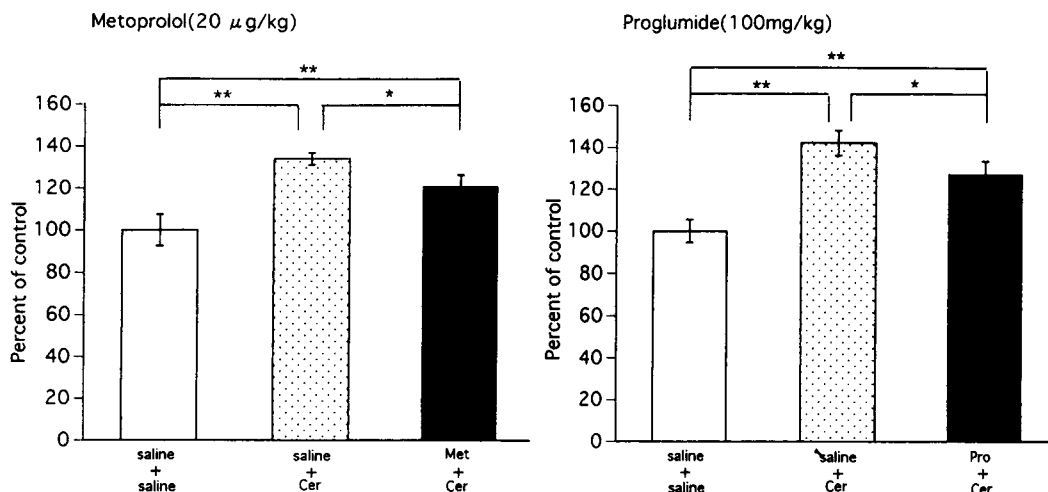


Fig.3. Dobutamine-induced salivary response in mice.

Each column (mean ± S. D.) expresses the value ( % of control) of dobutamine (10 mg/kg, s. c.) -induced salivary response 60 min after Cer (ceruletide : 40µg/kg, s. c.) injection. n=10.

\* : p<0.05. \*\* : p<0.01. saline + saline group (control) : left 872.2 ± 78.2 ml/90min, right 894.5 ± 89.3 ml/90min. Met : metoprolol. Pro : proglumide.

4 µg/kg投与群では誘導唾液分泌反応には影響なく、40 µg/kgの30分前または60分前投与マウスにおいては、dobutamine (10 mg/kg) による誘導唾液分泌反応は対照群に比して有意な増大を示した。なお、β<sub>1</sub>受容体拮抗薬 metoprolol 20 µg/kgの前投与、またはペプチド受容体拮抗薬 proglumide 100 mg/kgの前投与マウスにおいては、Cerの0.4および4 µg/kg投与群では誘導唾液分泌反応には影響なく、40 µg/kg投与群のdobutamine (10 mg/kg) の誘導唾液分泌反応の増大はいずれの場合も有意に抑制された (Fig.3)。しかし、抑制の程度は、いずれの場合も対照群の値よりも有意に高かった。

5. Salbutamol 誘導唾液分泌反応に及ぼす CCK-8 および Cer の影響

CCK-8は、Table 4に示すように、salbutamol (40 mg/kg) の誘導唾液分泌反応には影響を示さなかった。

これに対してCer 40 µg/kgの30分前または60分前投与マウスにおいては、salbutamol (40 mg/kg) による誘導唾液分泌反応は対照群に比

して有意な増大を示した (Table 4)。なお、β<sub>2</sub>受容体拮抗薬 butoxamine 40 µg/kgの前投与マウスにおいては、Cerの0.4 µg/kgおよび4 µg/kg投与群では誘導唾液分泌反応には影響なく、40 µg/kg投与群のsalbutamol (40 mg/kg) による誘導唾液分泌反応の増大は抑制されなかった (Fig.4)。これに対して、ペプチド受容体拮抗薬 proglumide 100 mg/kgの前投与マウスにおいては、Cerの0.4 µg/kgおよび4 µg/kg投与群では誘導唾液分泌反応には影響はなく、40 µg/kg投与群のsalbutamol (40 mg/kg) による誘導唾液分泌反応の増大はさらに促進された。この促進の程度は対照群やCer 40 µg/kgの60分前投与マウスにおけるsalbutamol (40 mg/kg) による誘導唾液分泌反応の値よりも有意に高かった (Fig.4)。

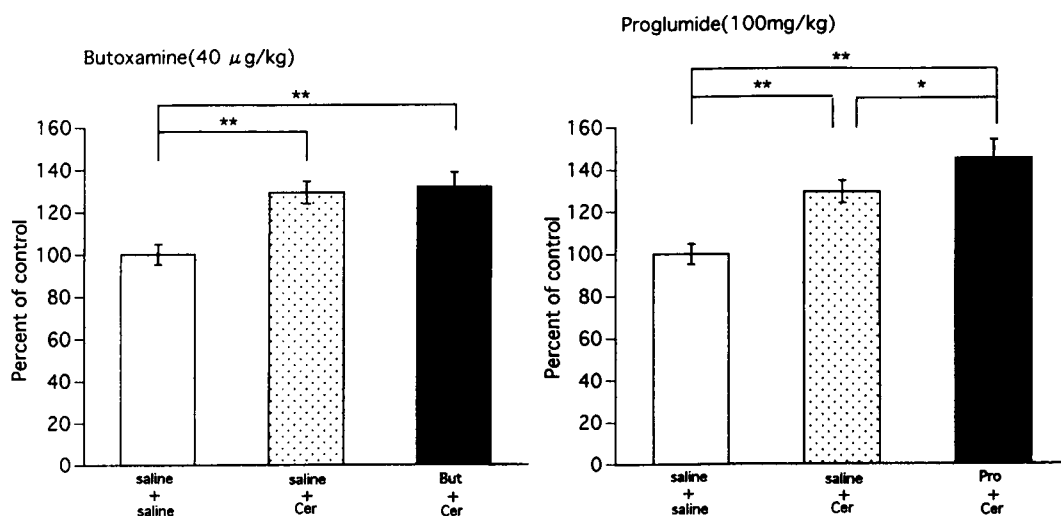
考 察

神経ペプチドとしてneurotensin, substance P, somatostatin, enkephalin, gastrin, vasoactive intestinal polypeptide, secretin, glucagonなどの存在が知られている

**Table 4.** Effects of pretreatment with CCK-8 and ceruletide on salbutamol-induced salivation in mice.

Compound	Dose ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ )	Salbutamol-induced salivation( $\text{mm}^3/90\text{min}$ ) pretreatment with CCK-8 and ceruletide	
		30 min before	60 min before
CCK-8	0	569.0 $\pm$ 37.1	619.1 $\pm$ 44.5
	5	554.6 $\pm$ 39.7	619.3 $\pm$ 64.9
	50	585.1 $\pm$ 48.6	579.2 $\pm$ 50.2
	500	558.6 $\pm$ 35.7	617.5 $\pm$ 66.1
Ceruletide	0	582.3 $\pm$ 43.2	561.9 $\pm$ 61.8
	0.4	607.9 $\pm$ 59.8	581.1 $\pm$ 78.6
	4	608.4 $\pm$ 70.4	570.9 $\pm$ 60.7
	40	691.3 $\pm$ 82.6*	722.3 $\pm$ 86.1*

mean  $\pm$  S. D. n=10. \*p<0.05 vs 0 ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) group (control).

**Fig. 4.** Salbutamol-induced salivary response in mice.

Each column (mean  $\pm$  S. D.) expresses the value (% of control) of salbutamol (40 mg/kg, s. c.)-induced salivary response 60 min after Cer (ceruletide: 40  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , s. c.) injection. n=10.

\*: p<0.05. \*\*: p<0.01. saline+saline group (control): left 561.9  $\pm$  61.9  $\text{mm}^3/90\text{min}$ , right 583.7  $\pm$  71.6  $\text{mm}^3/90\text{min}$ . But: butoxamine. Pro: proglumide.

が<sup>16,17)</sup>, これらは CCK と同様に哺乳動物の消化管や脳にも広く分布していることが明らかにされている<sup>1~4)</sup>。しかし、消化管や脳に存在する CCK が、どのような生理的意義を有するかは

未だ不明な点が多い。今回、研究に用いた CCK-8 は中脳辺縁系のドーパミン神経系において神経伝達物質であるドーパミンと共存し<sup>9)</sup>, ドーパミン受容体の活性を修飾したり、あるいは神

経伝達物質としての役割を演じている可能性が示唆されている<sup>11,12)</sup>。一方、Cerは *Hyla caerulea* の皮膚腺から抽出された CCK-8 近縁のペプチドであり<sup>5)</sup>、自発運動の抑制<sup>18)</sup>、抗精神病作用<sup>19)</sup>、不随意運動の抑制<sup>19-22)</sup>などを示すことが示唆されている。加えて、Cerはマウスの自発運動の抑制に対して CCK-8 と異なった薬理学的作用態度を示し<sup>23)</sup>、また、中枢ドパミン作動性神経系に対してその機能の活性化に影響を与えることも示唆されている<sup>12)</sup>。

CCK-8 や Cer はヒトの gastrin-2 によく似た分子構造を有し<sup>24)</sup>、胃液や膵酵素分泌を促進することが報告されている<sup>6, 25, 26)</sup>。また、CCK-8 やその近縁物質のペプチドが唾液分泌調節機構に一定の影響を及ぼすことが報告されている<sup>13)</sup>。したがって、CCK-8 や Cer が唾液分泌反応の調節に影響を与える可能性のあることが推測される。本研究においては、ペプチド物質の唾液分泌調節機構への係わりを明らかにするため、CCK-8 とその近縁物質である Cer の自律神経作動薬による誘導唾液分泌反応への影響を薬理的な解析手法を用いて検討した。

### 1. CCK および Cer の催唾作用

催唾剤を投与しない正常マウスを用いた研究では、CCK-8 および Cer の単独投与は、麻酔下および無麻酔下においても唾液分泌反応の発現は認められなかった。このようなことは、Loguercio ら<sup>27)</sup>のヒトの研究によると、Cer は胃液分泌を促進したが、唾液分泌を抑制したという報告と似ている。

### 2. CCK-8 および Cer のコリン作動性神経系への影響について

今回の研究でマウスにおける pilocarpine 誘導唾液分泌反応の増大に対して、Cer は影響を示さなかったが、CCK-8 の 5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  投与ではその増大した誘導唾液分泌反応をさらに促進した。なお、CCK-8 によるこの唾液分泌反応の促進が、ムスカリン受容体拮抗薬である atropine によって抑制されたことから、CCK-8 には機能亢進を示したコリン作動性神経系をさらに促進する作用を有することが示唆された。しか

し、Cer にはこのような作用は認められなかった。Miyate<sup>28)</sup> は、CCK-8 および Cer のマウスにおける研究で、投与量や投与後の時間に依存して脳内のアセチルコリン含量を増大させるが、その増大の程度は脳の部位によって異なり、しかもその作用は迷走神経系を介して引き起こされることを報告している。したがって、CCK-8 と Cer は中枢コリン作動性神経系に対して類似の作用態度を示すが、末梢コリン作動性神経系が関与する誘導唾液分泌反応に対しては、本研究の結果から、CCK-8 と Cer とは異なる作用態度を示すことが推測された。このようなことは Itoh et al.<sup>23)</sup> のマウスの自発運動量の抑制に対する CCK-8 と Cer の作用態度の違いとも似ている。しかし、マウスの誘導唾液分泌反応において、Cer がコリン作動性神経系の機能変化に影響を与えなかった今回の結果については、今後、検討する必要がある。

### 3. CCK-8 および Cer のアドレナリン作動性神経系への影響について

アドレナリン作動性神経系の  $\alpha$  作動薬において、 $\alpha_1$  受容体作動薬の phenylephrine と  $\alpha_2$  受容体作動薬の clonidine による誘導唾液分泌反応の増大に対しては、CCK-8 および Cer は影響を示さなかった。したがって、CCK-8 および Cer は  $\alpha$  作動薬による誘導唾液分泌反応に対して影響を示さないことがわかった。これに対して、 $\beta$  作動薬においては  $\beta_1$  受容体作動薬の dobutamine による誘導唾液分泌反応の増大に対して、CCK-8 は影響を示さなかったが、Cer 40  $\mu\text{g}/\text{kg}$  はその増大をさらに促進した。この Cer による唾液分泌反応の促進は  $\beta_1$  受容体拮抗薬の metoprolol やペプチド受容体拮抗薬の proglumide によって抑制されたが、その抑制の程度はいずれも対照群の値までは抑制されなかった。したがって、Cer は  $\beta_1$  受容体作動薬による誘導唾液分泌反応の増大に影響を与えることが示されたが、詳細については明らかでない。次に、 $\beta_2$  受容体作動薬の salbutamol による誘導唾液分泌反応の増大に対して CCK-8 は影響を示さなかったが、Cer 40  $\mu\text{g}/\text{kg}$  はその増

大をさらに促進した。この Cer による唾液分泌反応の促進は、 $\beta_2$  受容体拮抗薬 butoxamine では影響はなかったが、ペプチド受容体拮抗薬 proglumide ではその反応はさらに増大した。なお、唾液腺における  $\beta_2$  受容体と誘導唾液分泌反応との係わりについては複雑で、未だ不明な点が多く、今回の研究からは明らかにすることはできなかつた。また、今回の研究結果からマウスの誘導唾液分泌反応における Cer と  $\beta_2$  受容体との係わりを説明することは困難であった。

今回の研究において、催唾剤を投与しないマウスへの CCK-8 の単独投与では唾液分泌反応には影響を示さないが、催唾剤投与によるマウスの誘導唾液分泌反応においては、CCK-8 は副交感神経系の感受性変化に应答して唾液分泌を促進することが示唆された。これに対して Cer は CCK-8 と同様に、催唾剤を投与しないマウスへの単独投与では唾液分泌反応には影響を示さないが、催唾剤投与によるマウスの誘導唾液分泌反応において、Cer は交感神経系の  $\beta$  作用、特に  $\beta_1$  作用による感受性変化に应答して唾液分泌を促進することが推測された。したがって、Cer のマウスにおける誘導唾液分泌反応は、マウスの自発運動量に対する作用<sup>23)</sup>と同様に、CCK-8 の作用態度と異なった薬理学的作用態度を示すことが推測された。また、今回の CCK および Cer の研究結果から末梢神経系や中枢神経系に存在する神経ペプチドが唾液腺において、自律神経性唾液分泌反応を調節する役割を演じている可能性が推測された。Nagahama<sup>29)</sup> は、CCK-8 および Cer のマウスへの皮下投与が脳の部位特異性と時間依存性を示しながら中枢 GABA 作動性神経系にも影響を及ぼすことを報告している。今後、CCK-8 および Cer の唾液分泌反応に対する GABA 作動性神経系の関与についても検討したい。

## 結 語

1. CCK-8 および Cer のマウスへの単独投与はマウスの唾液分泌反応には影響を及ぼさな

かつた。

2. CCK-8 のマウスへの投与は副交感神経作動薬によるマウスの誘導唾液分泌反応の増大をさらに促進したが、Cer では促進作用は認められなかつた。

3. CCK-8 および Cer は交感神経  $\alpha_1$  受容体および  $\alpha_2$  受容体作動薬によるマウスの誘導唾液分泌反応の増大に対して影響を及ぼさなかつた。

4. Cer は交感神経  $\beta_1$  受容体および  $\beta_2$  受容体作動薬によるマウスの誘導唾液分泌反応の増大をさらに促進させた。しかし、ペプチド受容体拮抗薬の前投与マウスにおいては  $\beta_1$  受容体作動薬による誘導唾液分泌反応は抑制、また、 $\beta_2$  受容体作動薬では増大を示した。一方、CCK-8 ではそのような作用は認められなかつた。

## 謝 辞

稿を終えるに当たり、終始ご懇篤なご指導、ご助言、ご校閲を賜りました岩手医科大学歯学部歯科薬理学講座・伊藤忠信教授に深甚なる謝意を表します。また、ご助言を頂きました岩手医科大学歯学部歯科薬理学講座村井繁夫助教授ならびに終始ご指導を頂きました吉田 熙講師に深く感謝の意を表します。さらに、ご協力を頂いた歯科薬理学講座の各位に深く感謝いたします。

## 文 献

- 1) Vanderhaegen, J. J., Signeau, J. C., and Gepts, W.: New peptides in the vertebrate CNS reacting with antagastrin antibodies. *Nature* 257: 604-605, 1975.
- 2) Dckray, G. J.: Immunochemical evidence of cholecystokinin-like peptides in brain. *Nature* 264: 568-570, 1976.
- 3) Rehfeld, J. F.: Immunochemical studies on cholecystokinin. *J. Biol. Chem.* 253: 4022-4027, 1978.
- 4) Hokfelt, T., Johansson, O., Ljungdahl, A., Lundberg, J.M., and Schultzberg, M.: Peptidergic neurones. *Nature* 284: 515-521, 1980.
- 5) Anastasi, A., Erspamer, V., and Endean, R.: Isolation and structure of caerulein, an active



- decapeptide from the skin of *Hyla caerulea*. *Experientia* 23 : 699-700, 1967.
- 6) 伊藤真次：神経ペプチド，理工学社，東京，138-160 ページ，1980.
  - 7) 高橋和郎，浦上克哉，松嶋永治，左野和彦，斎藤寛，下村登規夫：老年痴呆に対するセルレチドの効果（続報），祖父江逸郎班長：神経ペプチドによる精神神経障害治療薬開発研究班，講演要旨集，59 ページ，1991.
  - 8) 浦上克哉，高橋和郎：抗健忘作用，祖父江逸郎，金沢一郎，小川紀雄編集：Medical Topics Series 神経ペプチド，メディカルレビュー社，東京，289-294 ページ，1991.
  - 9) Saito, A., Sankaran, H., Goldfine, I., and Williams, J. A.: Cholecystokinin receptors in the brain: characterization and distribution. *Science* 208 : 1155-1156, 1980.
  - 10) Rehfeld, J. F., Goltermann, N., Larsson, L. I., Emson, P. M., and Lee, C. M.: Gastrin and cholecystokinin in central and peripheral neurons. *Fed. Proc.* 38 : 2325-2329, 1979.
  - 11) Fallon, J. H., Wang, C., Kim, Y., Canepa, N., Loughlin, S., and Serogy, K.: Dopamine- and cholecystokinin-containing neurons of the crossed mesostriatal projection. *Neurosci. Lett.* 40 : 233-238, 1983.
  - 12) Snyder, S. H.: Drug and neurotransmitter receptors in the brain. *Science* 224 : 22-31, 1984.
  - 13) Simpson, K. W., Alpers, D. H., De Wille, J., Swanson, P., Farmer, S., and Sherding, R. G.: Cellular localization and hormonal regulation of pancreatic intrinsic factor secretion in dogs. *Am. J. Physiol.* 265 : G 178-188, 1993.
  - 14) Richter, W.: Estimation of anticholinergic drug effects in mice by antagonism against pilocarpine-induced salivation. *Acta Pharmacol. Toxicol.* 24 : 243-254, 1966.
  - 15) Murai, S., Saito, H., Masuda, Y., Nakamura, K., Yashida, H., and Itoh T.: A modified method for quantitative measurements of cholinergic and adrenergic sialogogue induced salivation in mice. *Meth. Find Exp. Clin. Pharmacol.* 17 : 601-608, 1995.
  - 16) 矢内原 昇：神経活性ペプチド，吉田 博編集：内因性神経活性物質，中外医学社，東京，64-76 ページ，1989.
  - 17) 佐藤公道：ニューロペプチド，田中千賀子，加藤隆一編集：New 薬理学，南江堂，東京，139-151 ページ，1989.
  - 18) Zetler, G.: Effects of cholecystokinin-like peptides on rearing activity and hexobarbital-induced sleep. *Eur. J. Pharmacol.* 66 : 137-139, 1980.
  - 19) Van Ree, J. M., Gaffori, O., and de Wide, D.: In rats, the behavioral profile of CCK-8 related peptides resembles that of antipsychotic agents. *Eur. J. Pharmacol.* 93 : 63-68, 1983.
  - 20) Nishikawa, T., Tanaka, M., Koga, I., and Uchida, Y.: Biphasic and long-lasting effect of ceruletide on tardive dyskinesia. *Psychopharmacology* 86 : 43-44, 1985.
  - 21) 小島卓也，山内俊雄，宮坂松衛，伊崎公德，中根允文，高橋 良，島園安雄，八木剛平：二重盲検比較試験によるセルレチドの発性ジスキネジアに対する臨床評価，最新医学，44 : 2177-2188, 1989.
  - 22) 安藤一也，亀山正邦，高柳哲也，中西孝雄，満間照典，吉田充男，加藤伸勝，鬼頭昭三，斉藤史郎，平山恵造，松岡幸彦，丸山勝一，柳澤信夫，大本堯史，祖父江逸郎：多施設臨床評価による各種不随意運動症に対する ceruletide の臨床的有用性，最新医学，44 : 2189-2199, 1989.
  - 23) Itoh, T., Murai, S., Masuda, Y., Abe, E., Ohkubo, N., Itsukaichi, O., and Shoji, S.: Pharmacological properties of ceruletide in the vertical and horizontal locomotor activities of mice. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 43 : 571-576, 1992.
  - 24) Anastasi, A., Bernardi, L., Bertaccini, G., Bosisio, G., de Castiglione, R., Ersparmer, V., Goffredo, D., and Impicciatore, M.: Synthetic peptides related to caerulein. *Experientia* 24 : 771-773, 1968.
  - 25) Lampel, M., and Kern, H. F.: Acute interstitial pancreatitis in the rat induced by excessive dose of a pancreatic secretagogue. *Virchows Arch [A]* 373 : 97-117, 1977.
  - 26) Saluja, A., Saito, I., Saluja, M., Houlihan, M. J., Powers, R. E., Meldolesi, J., and Steer, M. : In Vivo rat pancreatic acinar cell function during supramaximal stimulation with caerulein. *Am. J. Physiol.* 249 : G702-710, 1985.
  - 27) Loguercio, C., Costato, D., and del Vecchio Blanco, C.: Inhibitory effect of caerulein on salivary secretion in man. *Digestion* 48 : 128-133, 1991.
  - 28) Miyate, H.: Effects of caerulein and cholecystokinin-octapeptide on acetyl-choline and choline contents in the brains of intact and vagotomized mice. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 35 : 143-149, 1990.
  - 29) Nagahama, H.: Acute and long-lasting effects of peripheral injection of caerulein and CCK-8 on the central GABAergic system in mice. *Peptides* 10 : 1247-1251, 1989.