

[原 著]

# 耳下腺アミラーゼ活性の周期性変化におよぼす 急性ストレプトゾトシン糖尿病の作用について

倉橋 昌司, 中村 治雄, 猪股孝四郎

東日本学園大学歯学部口腔生理学講座

(主任: 中村治雄 教授)

## Effect of Acute Diabetes on Cyclical Change in Rat Parotid Amylase Activity

Masashi KURAHASHI, Haruo NAKAMURA  
and Koshiro INOMATA

Department of Oral Physiology, School of Dentistry,  
HIGASHI-NIPPON-GAKUEN UNIVERSITY

(Chief: Prof. Haruo NAKAMURA)

### Abstract

The effect of acute diabetes on isoproterenol-induced cyclical changes in parotid amylase activity was investigated in rats. Food was withheld after isoproterenol injection in order to eliminate the effect of mastication on parotid functions. In vehicle-injected control rats, a single intraperitoneal injection of isoproterenol (4 mg/kg body weight) markedly decreased the parotid soluble protein content and amylase activity within 2 h. These parameters almost returned to the initial preinjected or more higher levels 24 h after the injection. Parotid weight of control rats increased from 2 h to 24 h after the injection. These changes observed in control rats are consistent with the initial amylase output from parotid glands and subsequently amylase synthesis and accumulation in parotid glands. Acute diabetes was produced 24 h after the intravenous injection of streptozotocin (70 mg/kg body weight). In streptozotocin-induced diabetic rats, the initial decreases in parotid soluble protein content and amylase activity after isoproterenol injection were smaller than in control rats, and the recoveries of these parameters were also more smaller in diabetic rats than in control rats. Parotid weight of diabetic rats did

受付: 昭和59年1月26日

本論文の要旨は第29回国際生理学会議サテライトシンポジウム「分泌」(昭和58年8月26日)において発表した。

not change after the injection. Both responses of amylase output and synthesis to isoproterenol in parotid glands appear to be reduced in acute diabetic rats. Isoproterenol increased the plasma insulin level in control rats. The plasma insulin level in diabetic rats was markedly lower than that in control rats, and this level did not show any appreciable changes after isoproterenol injection. These results suggest that in isoproterenol-induced cyclical change in parotid amylase activity basal insulin secretion is necessary for the initial amylase output from parotid glands, and the stimulated insulin secretion is necessary for subsequent amylase synthesis and accumulation in parotid glands.

**Key words :** Acute diabetes, streptozotocin, insulin, isoproterenol, parotid gland

## 緒 言

ラットの耳下腺アミラーゼ活性は消燈直前に最も高く、点燈直前に最も低いという明瞭な日内周期性変化を示す<sup>1)</sup>。この周期性変化はラットの夜行性にもとづくもので、暗期における食餌の咀嚼による耳下腺からのアミラーゼ放出の促進と、その後明期における耳下腺内で新たに合成されたアミラーゼの蓄積によるものであることが明らかにされている<sup>2)</sup>。食餌の咀嚼によって生じる求心性の感覚および味覚刺激は延髄に上行し、ここで耳下腺に下行する交感神経に連絡し、この交感神経の活動を促進する<sup>3-5)</sup>。交感神経終末より放出された伝達物質は耳下腺腺房細胞のアドレナリン受容体、特に $\beta$ 受容体との結合を介して腺房細胞からのアミラーゼ放出を促進し、同時に細胞内におけるアミラーゼ生合成を促進するものと考えられている<sup>6)</sup>。交感神経 $\beta$ 受容体刺激薬であるイソプロテレノールの投与は耳下腺に対して咀嚼刺激と同様の効果をもたらす<sup>7-8)</sup>。一方、咀嚼刺激は交感神経 $\beta$ 受容体および副交感神経アセチルコリン受容体を介して膵臓内分泌細胞からのインシュリンの分泌を促進する。インシュリン分泌能の低い糖尿病ラットでは耳下腺アミラーゼ活性が低下しており<sup>9-13)</sup>インシュリンの投与によって正常に回復する<sup>9)</sup>。またインシュリンは *in vitro* 系において耳下腺

アミラーゼの生合成を促進する<sup>14)</sup>。さらに最近、インシュリンが顎下腺の分泌酵素の合成を促進することが示された<sup>15-16)</sup>。これらの報告は、耳下腺アミラーゼ活性の調節にインシュリンが関与していることを示唆する。そこで著者らは、食餌の咀嚼刺激によって開始し、交感神経系が関与する耳下腺アミラーゼ活性の日内周期性変化の発現においてもインシュリンが一定の役割を果たしているものと推測した。

本実験ではラット耳下腺アミラーゼ活性の日内周期性変化の発現におけるインシュリンの果たす役割を明らかにする目的で、耳下腺アミラーゼの分泌刺激としてイソプロテレノールを用い、急性ストレプトゾトシン糖尿病ラットにおける耳下腺アミラーゼ活性の周期性変化とインシュリン分泌能について検討した。

## 実験材料および方法

実験動物はウイスター系雄ラット（静岡実験農業組合産）を用いた。ラットは生後8週令、体重約260 gから280 gより、室温25℃、人工照明下で午前7時から午後7時までを明、午後7時から翌朝午前7時までを暗とした条件で、水および飼料（オリエンタルMF）を自由に摂取させ飼育した。飼育開始2週間後、体重約300 gから350 gにて実験に供した。

実験1では、ラットは24時間絶食後、午前9

時から10時の間に軽いエーテル麻酔下、急性糖尿病群には0.1Mクエン酸緩衝液 (pH 4.35) に使用直前に溶解したストレプトゾトシン (シグマ社製) 70mg/kg体重を、対照群には溶媒のみをそれぞれ尾静脈注射した。注射後直ちにラットに食餌を与えた。注射24時間後、両群ともに0.01Mアスコルビン酸を含む生理的食塩水に溶解したイソプロテレノール (DL-イソプロテレノール塩酸塩, シグマ社製) 4 mg/kg体重を腹腔内注射した。イソプロテレノール注射後、再びラットの給餌制限を行った。

実験2では、ラットは自由に食餌を与えた以外は実験1と同様の条件でストレプトゾトシンまたは溶媒のみを注射した。注射後直ちにラットの給餌制限を行い、注射24時間後、実験1と同様の条件で両群ともにイソプロテレノールを注射した。イソプロテレノール注射後も引き続きラットの給餌制限を行った。

実験1および2のいずれの場合も、イソプロテレノール投与前、投与2時間および24時間後にラットを断頭採血し、速やかに両耳下腺を摘出し、脂肪および線維組織を注意深く除去した後秤量し、アミラーゼ活性および可溶性蛋白量 (分泌蛋白量に相当するもの) 測定に供するまで-20℃のフリーザー中に保存した。また採血した血液の一部を血糖測定に供した。凍結保存した耳下腺は9倍量のリン酸緩衝液 (20mMリン酸カリウム, 50mM塩化ナトリウム, pH 7.0) とともにテフロンホモジナイザーにより粉碎し、ホモジネートを4℃, 2,000 g, 20分間遠心分離し、その上清成分についてアミラーゼ活性および可溶性蛋白量を測定した。血糖はアンスロン法<sup>17)</sup> アミラーゼ活性は青色澱粉法<sup>18)</sup> (ネオアミラーゼテスト第一, 第一化学薬品社製), 蛋白量はLowry法<sup>19)</sup>のそれぞれの方法により測定した。

実験3では、ラットは実験2と同様に処置した。ここでは急性糖尿病および対照両群におけ

るイソプロテレノール投与前後の血漿インシュリン濃度の経時的变化を知るために、イソプロテレノール投与前および投与後0.5, 1, 2, 4時間の5回にわたって、1%リドカインによって局所麻酔した尾動静脈より各回とも0.4 mlを採血した<sup>20)</sup>。採取した血液のうち0.05 mlは血糖測定に供し、残りをプラスチックマイクロ遠心管に移し、直ちに12,000回転/分で2分間遠心分離し、得られた血漿0.1 mlをインシュリン測定に供した。血漿インシュリン濃度は二抗体法<sup>21)</sup>を採用したラジオイムノアッセイキット (ダイナボット RI 社製) により測定した。また血漿インシュリン濃度に対する注射と連続採血の影響を知るために、イソプロテレノールのかわりに生理的食塩水のみを投与したラットについても同様の測定を行った。

実験結果の統計学的有意差検定にはStudent t-testを用いた。

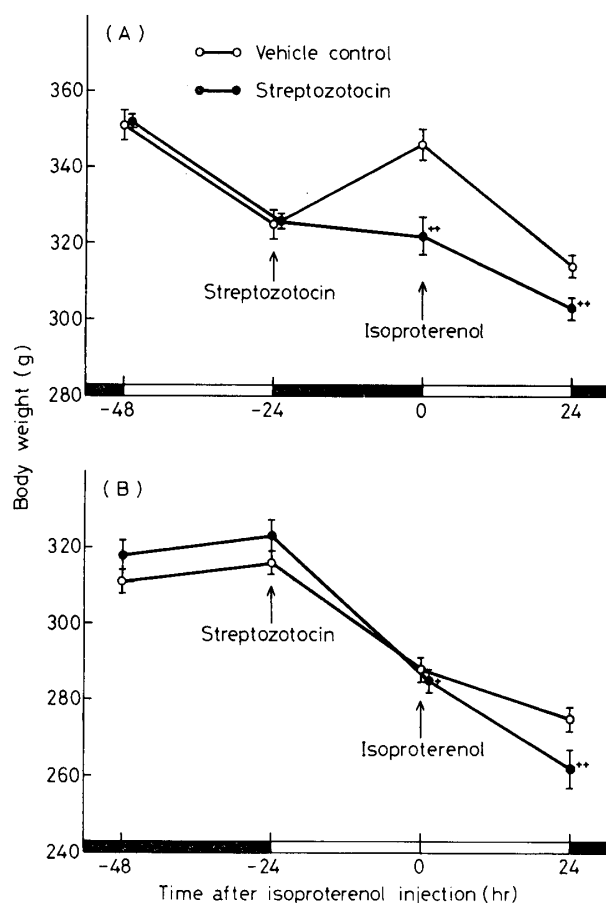
## 実験結果

### 1. 体重

Fig. 1 は実験期間中のラットの体重変化を示す。実験1 (A)では、ストレプトゾトシンまたは溶媒のみ投与後の給餌による体重回復は対照群に比較してストレプトゾトシン投与群で有意に少なかった。実験2 (B)では、ストレプトゾトシンまたは溶媒のみ投与後の絶食期間の体重減少は対照群に比較してストレプトゾトシン投与群で有意に大きかった。

### 2. 血糖

Fig. 2 はイソプロテレノール投与前後の対照およびストレプトゾトシン投与両群の血糖値変化を示す。実験1 (A)および2 (B)のいずれの場合も、イソプロテレノール投与前の血糖値は対照群に比較してストレプトゾトシン投与群で著明に高く、またイソプロテレノール投与後2時間の血糖増加の程度も対照群に比較してストレプトゾトシン投与群で著明に大きかった。

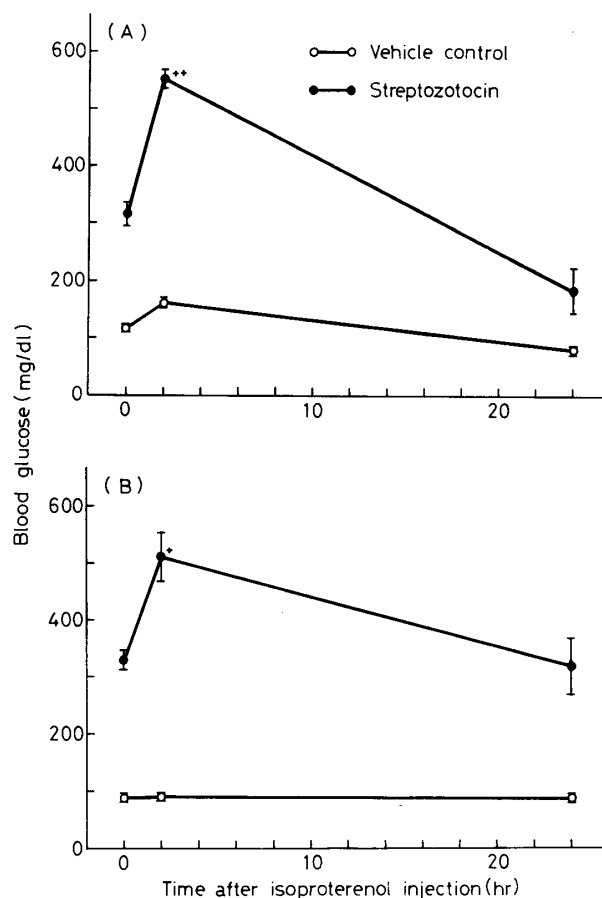


**Fig. 1** Body weight changes during experimental period.  
(A): experiment 1, (B): experiment 2.  
□: fasted state, ■: fed state.  
Each point and vertical line show the mean  $\pm$  standard error of 5 to 9 rats.  
Significant difference from vehicle controls in differences from initial values:  
+:  $P<0.01$ , ++:  $P<0.001$ .

### 3. 耳下腺重量

Fig. 3 はイソプロテレノール投与前後の対照およびストレプトゾトシン投与両群の耳下腺重量変化を示す。実験 1 (A) および 2 (B) のいずれの場合も、対照群の耳下腺重量はイソプロテレノール投与後 2 時間から 24 時間にかけて有意に増加した。ただしこの増加の程度は実験 2 (B) の場合に比較し実験 1 (A) の場合が大きかった。一方、ストレプトゾトシン投与群の耳下腺重量は実験 1 (A) および 2 (B) のいずれの場合においてもイソプロテレノール投与後 2 時間から 24 時間では変化しなかった。

### 4. 耳下腺可溶性蛋白質量

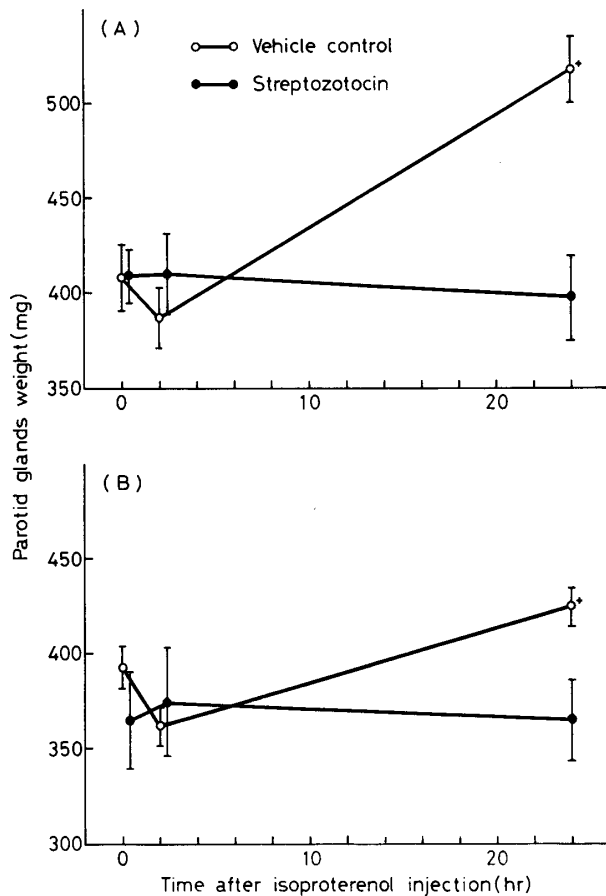


**Fig. 2** Blood glucose concentration after isoproterenol injection. Legends same as Fig.1.

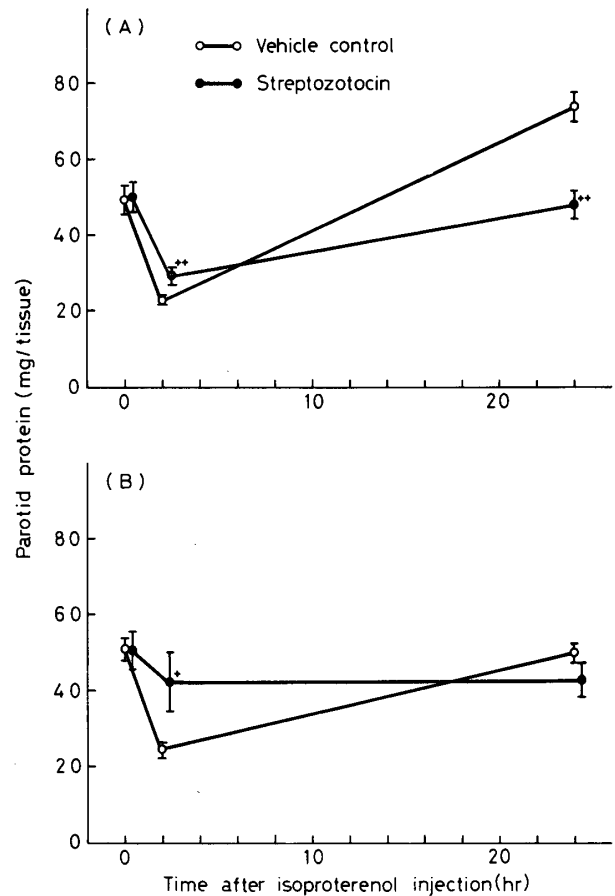
Fig. 4 はイソプロテレノール投与前後の対照およびストレプトゾトシン投与両群の耳下腺可溶性蛋白質量変化を示す。実験 1 (A) および 2 (B) のいずれの場合も、対照群の耳下腺可溶性蛋白質量はイソプロテレノール投与後 2 時間に著明に減少し、その後 24 時間にかけて投与前またはそれ以上の値に回復した。ただしこの回復の程度は実験 2 (B) の場合に比較し実験 1 (A) の場合が大きかった。また実験 1 (A) および 2 (B) のいずれの場合も、イソプロテレノール投与後 2 時間の可溶性蛋白質量の減少の程度およびイソプロテレノール投与後 24 時間にかけての回復の程度のいずれも対照群に比較してストレプトゾトシン投与群で小さかった。

### 5. 耳下腺アミラーゼ活性

Fig. 5 はイソプロテレノール投与前後の対照およびストレプトゾトシン投与両群の耳下腺ア



**Fig. 3** Parotid glands weight after isoproterenol injection. Significant difference from the values at 2 h after injection: + :  $P < 0.001$ . Other legends same as Fig. 1.



**Fig. 4** Parotid soluble protein content after isoproterenol injection. Significant difference from vehicle controls: + :  $P < 0.05$ , ++ :  $P < 0.01$ . Other legends same as Fig. 1.

ミラーゼ活性変化を示す。実験 1 (A) および 2 (B) のいずれの場合も、対照群の耳下腺アミラーゼ活性はイソプロテレノール投与後 2 時間に著明に減少し、その後 24 時間にかけて投与前またはそれに近い値に回復した。ただしイソプロテレノール投与前の活性は実験 1 (A) の場合に比較して実験 2 (B) の場合で高く、投与後 2 時間から 24 時間にかけての活性の回復は実験 2 (B) に比較して実験 1 (A) で大きい傾向であった。また実験 1 および 2 のいずれの場合も、イソプロテレノール投与後 2 時間のアミラーゼ活性の減少の程度およびイソプロテレノール投与後 24 時間にかけての回復の程度のいずれの値も対照群に比較してストレプトゾトシン投与群で小さかった。

## 6. 血漿インシュリンおよび血糖

Fig. 6 はイソプロテレノール投与前後の対照およびストレプトゾトシン投与両群の連続尾採血法によって得た血漿インシュリン濃度 (A) と血糖値 (B) の経時的変化を示す。対照群において、血漿インシュリン濃度はイソプロテレノール投与後 30 分に最大値を示し、その後徐々に減少し、投与後 4 時間には投与前の値に戻った。また血糖値はイソプロテレノール投与後もわずかに増加したにすぎなかった。一方、ストレプトゾトシン投与群ではイソプロテレノール投与前の血漿インシュリン濃度は対照群に比較して著しく低く、イソプロテレノール投与後の増加の程度も著しく小さかった。血糖値は実験 1 および 2 (Fig. 2) で見られたと同様、イソプロ

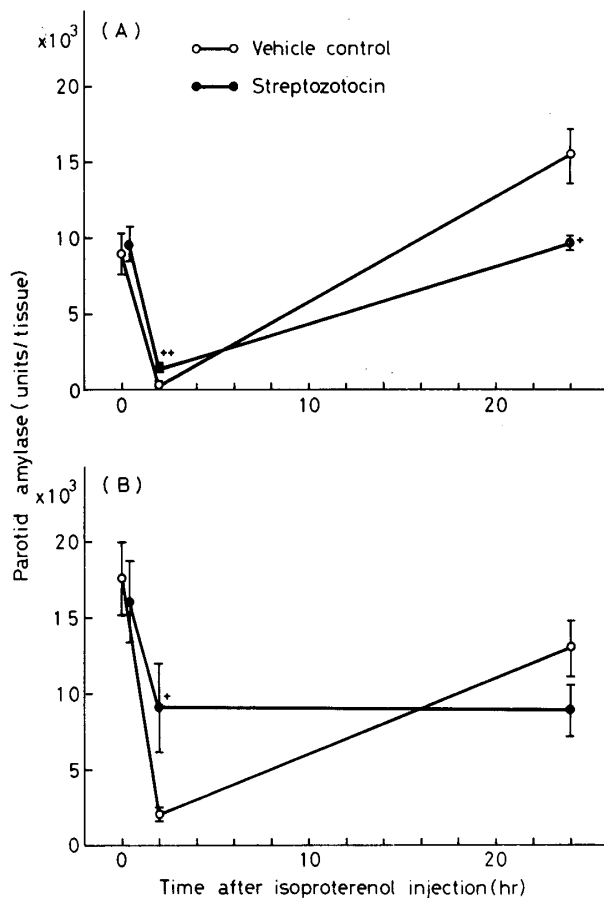


Fig. 5 Parotid amylase activity after isoproterenol injection. Legends same as Fig. 4.

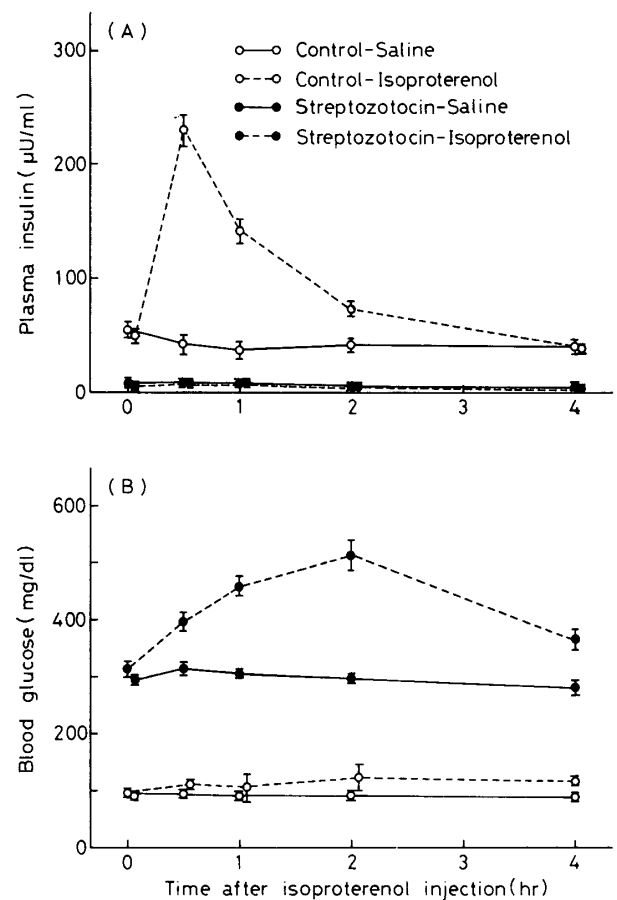


Fig. 6 Plasma insulin (A) and blood glucose (B) concentrations after isoproterenol injection. Each point and vertical line show the mean  $\pm$  standard error of 9 to 10 rats.

テレノール投与後著明に増加した。なおイソプロテレノールのかわりに生理的食塩水のみを投与した群では注射と連続採血による血漿インシュリン濃度と血糖値の変化はほとんど見られなかった。

## 考 察

アロキサン<sup>10,12-13)</sup> またはストレプトゾトシン<sup>11)</sup> 投与後7日から14日のラットでは正常ラットに比較してその耳下腺アミラーゼ活性が低下していることが報告されている。著者ら<sup>22)</sup> もストレプトゾトシン投与後7日のラットで耳下腺および血漿アミラーゼ活性の低下を観察している。しかしながら、著者らの実験も含めこれまでの実験では比較的長期間にわたってインシュリンの不足したラットが用いられてきた。従がって、

このように慢性的にインシュリンの不足したラットでは耳下腺アミラーゼ活性に及ぼすインシュリン不足の直接的な効果が、慢性的なインシュリン不足によって生体におこった二次的变化によって修飾される可能性がある。事実、インシュリン不足が持続すると摂食量の増加がおり<sup>10)</sup> これは耳下腺アミラーゼ活性に大きな影響をおよぼす咀嚼回数の増加を意味する。また慢性的にインシュリン不足のラットでは耳下腺アミラーゼ活性に影響を与えることが知られる甲状腺ホルモン<sup>23)</sup> および副腎皮質ホルモン<sup>24)</sup> の血漿濃度の変化が報告されている。Anderson<sup>9)</sup> は対照ラットのみに線維成分を多く含む食餌を与えることにより慢性的糖尿病ラットにおける咀嚼回数増加の効果を取り除く努力をしているが、本

実験では咀嚼回数の影響が少なく、またインシュリン不足によって生体内におこる二次的変化の少ないと考えられる急性インシュリン不足のラットを使用した。

ストレプトゾトシン投与前の栄養状態にかかわらず、ストレプトゾトシン投与後24時間に血糖値は著明に上昇し (Fig. 2), ラットがインシュリン不足であることが示唆された。事実、実験3ではストレプトゾトシン投与ラットにおいて血漿インシュリン濃度の著明な低下が認められた (Fig. 6 (A))。

実験1において、ストレプトゾトシンまたは溶媒のみ投与後の給餌再開による体重回復は対照群に比較してストレプトゾトシン投与群で有意に少なかった (Fig. 1 (A))。この体重回復の少ない原因はストレプトゾトシン投与後初期の摂食量の減少によることが明らかになっているが、このことはイソプロテレノール投与前の栄養状態が両群で幾分異なることを示す。実験2ではイソプロテレノール投与前における両群の栄養状態をできる限り同じにするために、ストレプトゾトシンまたは溶媒のみ投与後動物を絶食とした。しかしながら、それにもかかわらず絶食期間中の体重減少の程度は対照群に比較してストレプトゾトシン投与群で大きかった (Fig. 1 (B))。おそらく急性のインシュリン不足によっておこった一般的な異化の亢進によるものと考えられる。

実験1および2のいずれの場合においても、イソプロテレノール投与後2時間、対照ラットの耳下腺可溶性蛋白量 (Fig. 4) とアミラーゼ活性 (Fig. 5) は著明に低下し、投与後24時間には投与前またはそれ以上の値に回復した。また耳下腺重量もイソプロテレノール投与後2時間から24時間にかけて増加した (Fig. 3)。耳下腺機能に対する咀嚼の影響を取り除くためにイソプロテレノール投与後はラットを絶食の状態にしているので、イソプロテレノール投与後

に観察された耳下腺の諸変化は、初期の耳下腺からのアミラーゼを含む分泌蛋白の放出とその後耳下腺内で合成された分泌蛋白の蓄積を反映するものと考えられる。ただ耳下腺重量、可溶性蛋白量およびアミラーゼ活性の回復の程度はイソプロテレノール投与前に絶食にした場合に比較して給餌した場合の方が大きかった。イソプロテレノール投与後の耳下腺のアミラーゼ合成能も投与前の栄養状態によって影響されることが Johnson & Sreebny<sup>8)</sup> によって報告されている。給餌したラットに比較して絶食にしたラットでは基礎的インシュリン分泌およびイソプロテレノールによって刺激されるインシュリン分泌のいずれも低下しているので、<sup>29)</sup> 絶食ラットにおいて観察された耳下腺重量、可溶性蛋白量およびアミラーゼ活性の回復の程度が小さいことは一部は絶食によるインシュリン分泌能の低下によるものと考えられる。

イソプロテレノール投与後初期の耳下腺可溶性蛋白量およびアミラーゼ活性の減少、またその後の両者の回復の程度ともに対照群に比較してストレプトゾトシン投与群で小さかった (Fig. 4 & 5)。さらに急性糖尿病群ではイソプロテレノール投与後回復期における耳下腺重量の増加は見られなかった (Fig. 3)。対照群ではイソプロテレノール投与により血漿インシュリン濃度の著明な増加が見られたが、急性糖尿病群ではイソプロテレノール投与前の血漿インシュリン濃度は対照群に比較して著明に低く、またイソプロテレノール投与によってもその値はほとんど変化しなかった (Fig. 6 (A))。これらの結果は、急性糖尿病ラットでは基礎的なインシュリン分泌能ばかりでなく、イソプロテレノールによって刺激されるインシュリン分泌能も低下しており、そのためイソプロテレノールに対する耳下腺の外分泌応答性の低下を招いていることを示唆する。インシュリンの生理作用の面から見ると、イソプロテレノールによる耳下腺アミ

ラーゼ活性の周期性変化の発現にはインシュリンの存在が必要であることが考えられる。

耳下腺におけるイソプロテレノール作用に対するインシュリンの許容効果の発現機序について今後さらに研究を進めて行く所存である。

### 総 括

ラット耳下腺アミラーゼ活性の日内周期性変化の発現におけるインシュリンの果す役割を明らかにする目的で、耳下腺アミラーゼの分泌刺激として交感神経 $\beta$ 受容体刺激薬であるイソプロテレノールを用い、急性ストレプトゾトシン糖尿病ラットにおける耳下腺アミラーゼ活性の周期性変化とインシュリン分泌能について検討した。

その結果、イソプロテレノール投与後初期の耳下腺可溶性蛋白量およびアミラーゼ活性の減少、またその後の両者の回復の程度ともに対照群に比較してストレプトゾトシン投与群で小さかった。さらに急性糖尿病群ではイソプロテレノール投与後回復期における耳下腺重量の増加は見られなかった。対照群ではイソプロテレノール投与によって血漿インシュリン濃度の著明な増加が見られたが、急性糖尿病群ではイソプロテレノール投与前の血漿インシュリン濃度は対照群に比較して著明に低く、またイソプロテレノール投与によってもその値はほとんど変化しなかった。

以上の結果は、急性糖尿病ラットでは基礎的なインシュリン分泌能ばかりでなく、イソプロテレノールによって刺激されるインシュリン分泌能も低下しており、そのためイソプロテレノールに対する耳下腺の外分泌応答性の低下を招いていることを示唆する。インシュリンの生理作用の面から見ると、イソプロテレノールによる耳下腺アミラーゼ活性の周期性変化の発現にインシュリンの存在が必要であることが考えられる。

本研究の一部は昭和57年度東日本学園大学特別研究費補助金(82DA-2)に援助された。

### 文 献

1. Sreebny, L. M. and Johnson, D. A. : Diurnal variation in secretory components of the rat parotid glands, *Arch. Oral Biol.*, 14 ; 397-405, 1969.
2. Johnson, D. A. and Sreebny, L. M. : Effect of consistency and starvation on the diurnal cycle of the rat parotid gland, *Arch. Oral Biol.*, 16; 177-185, 1971.
3. Harrop, T. J. and Garrett, J. R. : Effects of preganglionic sympathectomy on secretory changes in parotid acinar cells of rats on eating, *Cell Tissue Res.*, 154 ; 135-150, 1974.
4. Schneyer, C. A. : Role of sympathetic pathway in secretory activity induced in rat parotid by feeding, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 147 ; 314-317, 1974.
5. Speirs, R. L. and Hodgson, C. : Control of amylase secretion in the rat parotid gland during feeding, *Arch. Oral Biol.*, 21 ; 539-544, 1976.
6. Sreebny, L. M. and Johnson, D. A. : Functional regulation of protein synthesis in rat parotid gland, *J. Biol. Chem.*, 246 ; 3879-3884, 1971.
7. Byrt, B. : Secretion and synthesis of amylase in the rat parotid gland after isoprenaline, *Nature*, 212 ; 1212-1215, 1966.
8. Johnson, D. A. and Sreebny, L. M. : Effect of isoproterenol on synthesis and secretion in the rat parotid gland, *Lab. Invest.*, 28 ; 263-269, 1973.
9. Anderson, L. C. : Effects of alloxan diabetes and insulin in vivo on rat parotid gland, *Am. J. Physiol.*, 245 ; G431-G437, 1983.
10. Anderson, L. C. and Johnson, D. A. : Effects of alloxan diabetes on rat parotid gland and saliva, *Comp. Biol. Physiol.*, 70B ; 725-730, 1981.
11. Korc, M., Owerbach, D., Quinto, C. and Rutter, W. J. : Pancreatic islet-acinar cell interaction : Amylase messenger RNA levels are determined by insulin, *Science*, 213 ; 351-353, 1981.



12. Palla, J. C., Ben Abdeljlil, A. and Desnuelle, P. : Comparative study of the control of amylase biosynthesis in rat pancreas and parotid glands, *Biochim. Biophys. Acta*, 136 ; 563—565, 1967.
13. Zebrowski, E. J. and Brimmer, M. : Effect of alloxan-diabetes on  $\alpha$ -amylase and sialic acid levels in parotid and submandibular glands of rats, *Pharmacol. Ther. Dent.*, 3 ; 7—16, 1978.
14. McPherson, M. A. and Hales, C. N. : Control of amylase biosynthesis and release in the parotid gland of the rat, *Biochem. J.*, 176 ; 855—863, 1978.
15. Anderson, L. C. and Shapiro, B. L. : The effect of alloxan diabetes and insulin in vivo on peroxidase activity in the submandibular gland, *Arch. Oral Biol.*, 24 ; 343—345, 1979.
16. Anderson, L. C. and Shapiro, B. L. : The effect of alloxan diabetes and insulin on the rate of protein synthesis in the rat submandibular gland, *Horm. Metab. Res.*, 12 ; 47—51, 1980.
17. Roe, J. H. : The determination of sugar in blood and spinal fluid with anthrone reagent, *J. Biol. Chem.*, 212 ; 335—343, 1955.
18. Ceska, M., Birath, K. and Brown, B. : A new and rapid method for the clinical determination of  $\alpha$ -amylase activities in human serum and urine. opitical conditions, *Clin. Chim. Acta*, 26 ; 437—444, 1969.
19. Lowry, O. H., Rosenbrough, N. J., Farr, A. L. and Randall, R. J. : Protein measurements with the Folin phenol reagent, *J. Biol. Chem.*, 193 ; 265—275, 1951.
20. Kuroshima, A., Doi, K., Kurahashi, M. and Ohno, T. : In vivo Lipolytic effect of glucagon in warm-adapted and cold-adapted rats, *Jpn. J. Physiol.*, 25 ; 275—285, 1975.
21. Morgan, C. R. and Lazarow, A. : Immunoassay of insulin : Two antibody system. Plasma insulin levels of normal, subdiabetic and diabetic rats, *Diabetes*, 12 ; 115—126, 1963.
22. 倉橋昌司, 本多佐保, 中村治雄, 猪股孝四郎 : ストレプトゾトシン糖尿病ラット耳下腺および膵アミラーゼ活性に及ぼすイソプロテレノール投与の効果, *歯基礎誌*, 24 (抄録集) ; 323, 1982.
23. Wiersinga, W. M., Frank, H. J. L., Chopra, I. J. and Solomon, D. H. : Alterations in hepatic nuclear binding of triiodothyronine in experimental diabetes mellitus in rats, *Acta Endocrinol.*, 99 ; 79—85, 1982.
24. Rhees, R. W., Wilson, C. T. and Heninger, R. W. : Influence of streptozotocin diabetes and insulin therapy on plasma corticosterone levels in male rats, *Horm. Metab. Res.*, 15 ; 353—354, 1983.
25. Potter, D. E. and Ellis, S. : Isoproterenol- and epinephrine-induced changes in blood glucose and tissue glycogen levels in normal and diabetic rats : The influence of alteration in endogeneous insulin levels and state of nourishment, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 193 ; 576—584, 1975.