

[総説]

耳下腺におけるアミラーゼ分泌の調節機序

倉橋昌司

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)

Regulatory Mechanism of Amylase Secretion in Rat Parotid Glands

Masashi KURAHASHI

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

(Chief : Prof. Haruo NAKAMURA)

Abstract

It is known that a diurnal cycle in amylase activity of rat parotid glands is present. This cycle is correlated with the nocturnal eating habits of rats. Food intake at night stimulates the output of amylase from parotid acini which is accompanied by the synthesis and reaccumulation of amylase in parotid acini in the daytime. Therefore, we can describe the amylase secretion in rat parotid glands as a diurnal process.

In this short review, the present understanding of the physiological and biochemical regulatory mechanisms of amylase secretory process by the autonomic nervous systems and endocrine factors in rat parotid glands are described, and future problems in this field are discussed.

Key words : Amylase, parotid glands, secretion

はじめに

固型飼料で飼育しているラットの耳下腺アミラーゼ活性は、点燈直前に最も低く、消燈直前に最も高いという明瞭な日内周期性変化を示す。

このようなアミラーゼ活性の周期性変化は、ラットの夜行性にもとづくもので、暗期における摂食に伴う耳下腺からの酵素放出の促進と、摂食活動がほぼ停止する明期に合成される酵素蛋白の腺内蓄積を反映するものである。そこで

摂食期間が暗期にほぼ集中一定しているラットの場合、耳下腺におけるアミラーゼ分泌過程は、一日を単位とした周期的過程として扱うことができる。

ここでは、ラット耳下腺におけるアミラーゼ分泌現象の神経系および内分泌因子による生理的および生化学的調節機序について、現在までに得られた知見をまとめて提出し、さらに今後の問題点について考えてみた。

1. 咀嚼刺激の重要性

摂食行動の重要性は、ラットを絶食状態におくと、自由摂食状態において見られる耳下腺アミラーゼ活性の日内周期性が消失することから明らかとなった²⁾。摂食行動中に生じる分泌反射をおこす刺激として、咀嚼に伴う触圧刺激、味覚刺激、消化管における栄養素の化学刺激などが考えられる。固型飼料の咀嚼に伴う触圧刺激を取り除くために、ラットに固型食のかわりに、同組成の粉末飼料を水に溶解し液体食として与えると、絶食にした場合とほぼ同様に、耳下腺アミラーゼ活性の日内周期性変化は消失した²⁾。液体食の摂取の場合も、味覚および消化管内における化学刺激などは、固型食の場合とほぼ同様に働いているものと考えられるので、液体食摂取による変化は、飼料の咀嚼によって生じる触圧刺激が、耳下腺アミラーゼ活性の日内周期性の形成に最も重要な刺激であることを示唆する。

咀嚼刺激の重要性は耳下腺にかなり特異的な現象である。咀嚼刺激を増加させる目的で、線維成分を多く含んだ固型食をラットに摂取させた場合、アミラーゼ活性および蛋白量の増大、腺肥大は耳下腺のみに観察され³⁾、顎下腺では咀嚼回数増加の効果は見られない⁴⁾。液体食を摂取した場合も、耳下腺に比較し顎下腺への影響は少ない⁵⁾。耳下腺と同様、多量のアミラーゼをもつ膵臓の場合も、液体食と固型食摂取の間でア

ミラーゼ活性の差は見られない⁶⁾。膵臓では高糖質食によってそのアミラーゼ活性が増加するというように、飼料中の栄養素による化学刺激がアミラーゼ活性の重要な調節刺激になっているようである⁷⁾。膵臓との比較において、耳下腺アミラーゼ活性は飼料の栄養素組成の影響を受けにくいと報告されている⁷⁾。

ラットの発達過程で、糖質含量の低い母乳を飲んでいる時期は、膵および耳下腺アミラーゼ活性は非常に低いが、食餌内容が一定の固さを有し、糖質含量の多いものへと変化する離乳期になると、膵および耳下腺アミラーゼ活性は著明に増加してくる⁸⁾。食餌内容の変化の中で、栄養素組成の変化に対応して膵臓が、また母乳という液体食から固型食への変化に対応して耳下腺が、それぞれ適応的に変化したものと考えられる。

成熟動物で明らかとなった耳下腺アミラーゼ放出における咀嚼の重要性は、耳下腺の生後発達過程で生じた適応性変化がその後維持獲得されたものと理解される。そこで、発達過程における耳下腺アミラーゼの適応性変化の機序を明らかにすることは、成長後の耳下腺におけるアミラーゼ分泌の調節機序を理解するうえで多いに役立つものと考ええる。

2. 自律神経系遠心路

固型食の咀嚼によって生じる求心性の感覚刺激は延髄に上行し、ここで耳下腺に下行する遠心路と連絡するものと考えられている⁹⁾。延髄から耳下腺に下行する遠心路としては、他の自律神経支配臓器と同様に、交感神経系と副交感神経系の二つの経路がある。

絶食しておいたラットに一定時間固型食を与えると、咀嚼刺激によって耳下腺からのアミラーゼ放出が誘導され、耳下腺内のアミラーゼ量は減少する。Schneyer¹⁰⁾は、このような摂食に伴う耳下腺アミラーゼ量の減少は、摂食前に

副交感神経拮抗薬であるアトロピンを与えたラットでも未処置ラットと同様におこるが、交感神経拮抗薬ジベンジリンとプロプラノロールを前処置したラットでは、耳下腺アミラーゼは減少しないことを示した。また彼女は、摂食刺激のかわりに耳下腺を支配する副交感神経である耳介側頭神経を電気刺激した場合、耳下腺アミラーゼ量に変化はないが、耳下腺を支配する交感神経である頸部交感神経節を電気刺激すると、アミラーゼ量は減少することを示した。SpeirsとHodgson¹¹⁾は、電気刺激とは逆に頸部交感神経節を切除したラットでは、摂食に伴う耳下腺アミラーゼ量の減少が観察されないことを示した。さらにHarropとGarrett¹²⁾は、形態学的な面から頸部交感神経節切除の効果について検討し、正常ラットは、摂食後著明な耳下腺腺房細胞内の分泌顆粒の枯渇が観察されるのに対して、頸部交感神経節切除ラットでは、摂食後も耳下腺内に大量の分泌顆粒が存在することを明らかにした。これらの一連の研究は、耳下腺アミラーゼ放出に関する遠心路として、かなり一義的に交感神経系が重要であることを示唆する。

しかしながら、耳下腺からのアミラーゼ放出に副交感神経系は全く関与しないというわけではない。咀嚼によって賦活された副交感神経系の活動は、交感神経系の働きを十分発揮させるために必要であり、¹³⁾副交感神経系の活動は交感神経系の働きに対して許容的に作用しているものと理解される。

交感神経系と副交感神経系はどのようなレベルで協同的に働いているのか、協同作用の機序は如何なるものかなど興味ある問題を提供している。また最近*in vitro*電場刺激法を用いることにより、substance Pを伝達物質とする non-adrenergic, non-cholinergic の耳下腺神経支配が示唆されている。¹⁴⁾耳下腺アミラーゼの分泌調節におけるペプチド因子の作用とその生理的

意義の解明も今後の重要な課題である。

3. 腺房細胞の自律神経系受容体

耳下腺からのアミラーゼ放出に関与する自律神経系の中で、交感神経系が基本的に最も重要であり、その伝達物質がノルアドレナリンであることについて異論はない。多くの薬理学的な研究から、ノルアドレナリンなどいわゆるカテコールアミンの標的細胞は、カテコールアミンに対して α および β の異なった2種類の受容体をもつことが知られている。さらに最近になって、カテコールアミンに対する標的細胞の反応性の違いにより、 α および β 受容体は $\alpha_1, \alpha_2, \beta_1, \beta_2$ というサブタイプに分類されるようになり、またサブタイプのそれぞれの受容体に対する特異的な刺激薬および拮抗薬も開発されている。

各種の自律神経伝達物質をラットに*in vivo*投与した場合、副交感神経刺激薬ピロカルピン、メサコリン、交感神経 α 刺激薬メソキサミンに比較し、交感神経 β 刺激薬イソプロテレノールの耳下腺からのアミラーゼ放出作用は格段に強い¹⁵⁾この*in vivo*実験は、耳下腺腺房細胞が特に交感神経 β 受容体を豊富に所有していることを示唆する。

ラット耳下腺スライスを用いた*in vitro*系において、各種交感神経刺激薬のアミラーゼ放出作用を比較すると、一般的な β 刺激薬であるイソプロテレノールが最も強力で、ノルアドレナリンとアドレナリンはイソプロテレノールの10分の1程度の作用をもち、 α 刺激薬であるフェニレフリンはさらにその10分の1程度の作用を示す¹⁶⁾また β_1 刺激薬である prenalterol (H133/22) は β_2 刺激薬 salbutamol, terbutaline に比較して400~800倍強力なアミラーゼ放出作用をもつことが報告されている¹⁷⁾さらに、*in vitro*におけるノルアドレナリンの耳下腺スライスからのアミラーゼ放出作用は、 β_2 拮抗薬である H 35/25 によってほとんど影響を受けないが、 β_1

拮抗薬である metoprolol, H104/08 によって著明に抑制される¹⁸⁾ これらの一連の *in vitro* 系における刺激薬と拮抗薬を用いた薬理学的実験は、アミラーゼ放出に関与するラット耳下腺の交感神経受容体は、 β 受容体の中で特にその β_1 サブタイプであることを示唆する。

最近、スライスまたは分離細胞を用いた薬理実験に比較し、より生理的と考えられる *in vitro* 電場刺激法を用いることにより、内因性神経伝達物質のアミラーゼ放出刺激に関する受容体が検討された¹⁹⁾ その結果はこれまで報告された伝達物質の *in vitro* 投与実験と同様に、内因性神経伝達物質によるアミラーゼ放出反応も、アトロピン、 α 拮抗薬フェントルアミン、 β_2 拮抗薬 H35/25 のいずれの存在によっても影響されず、一方、 β_1 拮抗薬 metoprolol によって著明に抑制された。

耳下腺からのアミラーゼ放出に関与する自律神経系受容体の研究は、耳下腺におけるアミラーゼ分泌の調節という大きなテーマの中で最も明快な解答が得られた分野であり、これまで得られた研究成果を総合すると、アミラーゼ放出に関与するラット耳下腺腺房細胞の自律神経系受容体は、交感神経受容体 β_1 サブタイプであると結論される。

後述するように、自律神経系はアミラーゼ放出とともにアミラーゼ合成をも調節している。アミラーゼ合成に関与する自律神経系受容体は如何なるものか。現在までこの方面の研究はほとんど行なわれていない。耳下腺分離細胞膜を材料とし、放射性交感神経拮抗薬 [³H] dihydroalprenolol を用いた受容体結合実験は、耳下腺細胞膜中にノルアドレナリンに対して高親和性の β_1 受容体が存在することを証明している²⁰⁾ はたして耳下腺の分泌機能のすべてが同一種類の受容体を介して調節されているのであろうか。分泌の各段階におけるより詳細な薬理学的および生理学的検討が必要である。

4. 酵素放出の生化学的機序

Schramm と共同研究者²¹⁾ は、交感神経伝達物質は細胞内の cyclic adenosine monophosphate (c-AMP) 濃度を変化させることにより、耳下腺腺房細胞からのアミラーゼ放出を調節しているという説を最初に提出した。彼らの説は以下に述べる事実にもとづくものである。すなわち、1) 細胞膜透過性をもつ c-AMP 誘導体、dibutylryl および monobutylryl c-AMP は耳下腺スライスからのアミラーゼ放出を促進する^{22,23)} 2) 部分精製した耳下腺細胞膜はアドレナリンによって活性化される酵素 adenylyl cyclase を含む²³⁾ 3) ノルアドレナリンによる adenylyl cyclase の活性化およびアミラーゼ放出は β 拮抗薬プロプラノロールによってともに抑制される²³⁾ 4) アドレナリンは耳下腺細胞内 c-AMP 濃度を高める²⁴⁾ 交感神経伝達物質が耳下腺腺房細胞膜上の β 受容体と結合すると、受容体に近接している酵素 adenylyl cyclase が活性化され、細胞内における ATP からの c-AMP 生成が促進し、この生成された c-AMP が細胞内伝達物質として働き、アミラーゼ放出を促進するという説である。

Butcher ら¹⁶⁾ は、各種の交感神経刺激薬のアミラーゼ放出作用と c-AMP 生成作用を比較し、両作用の間に良い相関関係があること、またイソプロテレノールのアミラーゼ放出と c-AMP 生成に対する作用は、ともに l-プロプラノロールによって著明に抑制されるが、d-プロプラノロールによっては抑制されにくいという光学異性体特異性を示すことを明らかにし、Schramm らの c-AMP 学説を支持した。しかしながら、彼らは一方で、各種の交感神経刺激薬は細胞内 c-AMP 濃度の検出しうる増加を見ないような低用量でアミラーゼ放出を促進すること、また刺激薬の c-AMP 生成作用はアミラーゼ放出作用に比較し、より低用量の拮抗薬によって抑制

されることなど、c-AMP生成とアミラーゼ放出作用との間に解離があることを発見した。その後、このような両作用の間の解離現象はいろいろの条件下で見られることが報告されている。^{19,25~28)} Butcher ら¹⁶⁾は、c-AMP 説支持の立場からこれらの解離現象を解釈し、アミラーゼ放出作用は必ずしも細胞内全体の c-AMP 濃度の増加を必要とするものではなく、少量または局所の c-AMP 濃度の増加がアミラーゼ放出作用の引き金になるのであろうと説明している。

多くのホルモンのそれぞれの標的細胞における作用を普遍的に説明しようという広い意味での c-AMP 学説では、c-AMP は標的細胞内の c-AMP 依存性 protein kinase を活性化し、活性化した protein kinase は特定の蛋白質をリン酸化し、このリン酸化した蛋白質が最終的な生理作用の発現に関与するものと考えられている。²⁹⁾ 予期されていたように耳下腺の場合も、交感神経刺激薬および c-AMP 自身によって活性化される protein kinase が存在し、交感神経刺激薬による protein kinase の活性化には用量依存性があり、また酵素の活性化は β 拮抗薬によって抑制されることが明らかにされた。^{30~32)} さらに交感神経刺激薬はミクロゾーム分画に存在する分子量約3万の蛋白質のリン酸化を特異的に促進すること、またこのリン酸化蛋白質の生成は protein kinase の活性化、細胞内 c-AMP 濃度およびアミラーゼ放出速度と良い相関関係をもつことも明らかにされた。^{33~36)} ただし詳細に実験結果を検討してみると、細胞内 c-AMP 濃度とアミラーゼ放出作用との関係の場合と同様に、いくつかの条件下で protein kinase の活性化とアミラーゼ放出作用の間にも解離が見られた。^{31,32)} Butcher ら³¹⁾は、アミラーゼ放出が十分な速度をもって進行するためには c-AMP とともに一定濃度の細胞内 Ca^{2+} の存在が必要であり、 Ca^{2+} の必要性を考慮することによりアミラーゼと c-AMP との間の解離現

象を説明できると考えている。

c-AMP 依存性 protein kinase によってリン酸化される蛋白質は Ca^{2+} 依存性の過程によってもリン酸化されること³⁷⁾など最近の報告を考え合わせると、c-AMP に特異的なリン酸化蛋白質は細胞内 Ca^{2+} との相互作用を介して、または Putney ら³⁸⁾の主張するように、細胞内 Ca^{2+} プールに作用し、プールからの Ca^{2+} の動員を介してアミラーゼ放出に関与していることが推定される。

in vitro で見られる交感神経 α 受容体、副交感神経受容体およびペプチド受容体を介する耳下腺からのアミラーゼ放出反応は、細胞外 Ca^{2+} に依存し、神経刺激による細胞膜 Ca^{2+} 透過性の変化の結果、細胞外より細胞内に流入する Ca^{2+} によってその反応が開始するものと考えられている。³⁹⁾ 摂食に伴う生理的な自律神経系の活動は、 β 受容体に続く c-AMP 系と他の受容体系に続く Ca^{2+} を始めとする細胞内伝達物質との相互作用を介してアミラーゼ放出反応を調節しているのかもしれない。

これまで述べてきたように、アミラーゼ放出反応において c-AMP が中心的な細胞内伝達物質であるという考えが主流であり、この線に沿って研究が進められている。しかしながら、アミラーゼ放出反応と c-AMP 関連系の反応の間には必ずしも厳密な相関関係が見られないことがある。そこでこのような解離現象をもとに、c-AMP 系以外の伝達機構の存在が議論されている。²⁷⁾ 当然のことながら、この問題に決着をつけるためには、c-AMP 系以外の伝達機構の実体を明らかにしなければならない。

5. 酵素生合成の自律神経性調節

摂取した糖質の消化のために、アミラーゼは耳下腺から他の成分とともに唾液として分泌される。放出されたアミラーゼが再利用されるという証拠は知られていないので、耳下腺は放出

したアミラーゼに見合った量を次の摂食期までに合成し、腺内に蓄積しなければならないと考えられる。それでは耳下腺内ではアミラーゼ合成はどのように調節されているのであろうか。Sreebnyら⁴⁰⁾は、放射性標識アミノ酸をラットに*in vivo*に投与し、耳下腺におけるアミラーゼ合成速度を検討した結果、以下の成績を得た。1) 固型食を摂取したラット耳下腺のアミラーゼ合成速度は、耳下腺アミラーゼ活性とは全く逆の日内周期性変化を示す、2) 絶食または液体食を摂取したラットの耳下腺アミラーゼ合成速度は、固型食を摂取した場合に比較し著明に低下し、その日内周期性変化も消失する、3) イソプロテレノールはアミラーゼ放出と同様に、アミラーゼ合成をも促進する。これらの結果は、アミラーゼ放出と同様に、アミラーゼ合成も食物の咀嚼刺激によって始まる一連の反射経路、特に遠心路として交感神経系によって調節されていることを示唆する。

一方、Kuijper-Lenstraらは⁴¹⁾副交感神経刺激薬ピロカルピンをラットに*in vivo*に投与した場合、摂食刺激と同様に、耳下腺アミラーゼ合成が促進することを示した。摂食、イソプロテレノールおよびピロカルピンの効果は、ラットにそれぞれの処置をし、その後耳下腺を摘出し、*in vitro*系で放射性標識アミノ酸の取り込みを指標にし、アミラーゼ合成速度を測定した実験^{42,43)}においても確かめられている。ピロカルピンの合成刺激効果は、自律神経遠心路としての副交感神経系の関与を示唆する。しかしながら、ピロカルピンは*in viro*に投与された場合、交感神経節に作用し、内因性交感神経伝達物質の放出を促進することが明らかになっており、そこでこのピロカルピンの合成刺激作用は、内因性交感神経伝達物質の作用を介する可能性も高い。アミラーゼ合成における副交感神経系の役割については再検討の必要があると考える。*in vitro*系で耳下腺スライスを各種刺激薬と

プレインキュベーションし、その後スライスを洗浄し、次に放射性標識アミノ酸を加えアミラーゼ合成速度を調べた実験^{44~47)}では、イソプロテレノール、アドレナリンおよび dibutyryl c-AMP はアミノ酸プールに影響を与えることなく、アミラーゼへの放射能の取り込みを促進する。またイソプロテレノールおよびアドレナリンの促進作用は β 拮抗薬プロプラノロールによって拮抗される。一方、副交感神経刺激薬 carbamoyl choline には合成促進作用は見られなかった。さらに、アドレナリンの合成促進作用は、動物をあらかじめ m-RNA 合成阻害薬アクチノマイシン D で処置した場合も認められたが、蛋白合成阻害薬シクロヘキシミドの前処置によって抑制された。これらの結果は、交感神経刺激薬はアミラーゼ放出に対すると同様に、c-AMP を伝達物質とする β 受容体刺激作用を介し、アミラーゼ合成をその翻訳レベルで調節していることを示唆する。

アミラーゼ合成の調節に関する研究は、アミラーゼ放出反応の場合に比較し、適当な*in vitro*実験系を組むことが困難なため、かなりその進展が遅れているように思われる。これまで述べてきたように、副交感神経系の関与の有無、自律神経系受容体の種類など検討を必要とする問題が残されている。また細胞内伝達物質によるアミラーゼ合成の調節機序についてはこれまでほとんど検討されていない。*insitu*の臓器灌流法、組織培養など新しい実験系を用いたアプローチの必要性を感じる。

6. 分泌機能の内分泌性調節

インシュリン分泌能の低下した実験的糖尿病ラットでは、耳下腺アミラーゼ活性が低下しており^{48~53)}インシュリン投与により正常に回復すること⁵²⁾インシュリンは耳下腺スライスを用いた*in vitro*系でアミラーゼ合成を促進すること⁴⁷⁾またインシュリン分泌の低下していると考

えられる絶食ラットでは、摂食したラットに比較して耳下腺アミラーゼ合成速度が低下していることが報告されている⁵⁴⁾ これらの事実は、耳下腺アミラーゼの分泌過程に内分泌因子である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^{55,56)}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、分泌刺激としてイソプロテレノールを用い、インシュリン不足による二次的変化の少ない急性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変化について検討した。その結果、イソプロテレノール投与後初期の耳下腺アミラーゼ活性の減少の程度、またその後の活性の回復の程度、両者ともに正常群に比較して急性糖尿病群で小さかった。正常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正常群に比較して低く、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。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よっておこるアミラーゼの放出および合成のいずれの反応性も低下していることを示唆する。逆にインシュリンの生理作用の面から考えると、交感神経刺激によって開始される耳下腺アミラーゼ活性の日内周期性変化の発現にインシュリンの存在が必要であると解釈される。

摂食に伴う自律神経系活動の亢進と消化管ホルモンの作用により、耳下腺腺房細胞および膵外分泌細胞からそれぞれのアミラーゼが放出され、口腔および消化管内における糖質の消化にあたる。時を移さず、自律神経系活動に加え、消化吸收過程で生成したグルコースの作用によ

り、膵内分泌 β 細胞からインシュリンが分泌される。インシュリンは膵外分泌細胞に作用し、そのアミラーゼ合成を m-RNA のレベルで調節していることが明らかにされているが⁵⁰⁾摂食に伴って分泌されたインシュリンは膵外分泌細胞ばかりでなく、耳下腺腺房細胞にも作用し、自律神経系と協同してアミラーゼ合成を調節していることが考えられる。また著者らの実験から推定されるように、インシュリンは自律神経系のアミラーゼ放出作用に対しても許容的に作用しているようであり、アミラーゼ分泌の各過程における自律神経系とホルモンの協同作用の機序解明は大変興味深い問題である。

おわりに

耳下腺におけるアミラーゼ分泌過程の調節機序の中でも、比較的研究の進んでいるアミラーゼ「放出」と「合成」の過程について、現在までの知見と今後の問題点について述べてきた。アミラーゼ分泌の全過程を詳しく見ると、「放出」と「合成」の過程以外にも、酵素合成のための素材およびエネルギー源の細胞内への摂取を行なう「摂取」、また合成された酵素蛋白の濃縮と分泌顆粒へのつめ込みを行なう「濃縮とつめ込み」、さらに分泌顆粒が細胞内の放出部位に運ばれ、放出刺激が到達するまで貯蔵される「移動と貯蔵」の各過程がある。おそらく、これらの各過程も自律神経系と内分泌因子によって厳密に調節されていることが推定される。自律神経系および内分泌因子によるこれらの分泌諸過程の調節機序の解明も、アミラーゼ分泌過程を全体として理解するために必要な課題であると考ええる。

耳下腺アミラーゼの生理的意義はその糖質消化作用にある。そこで生体全体における糖質の消化吸收および代謝を考えると、耳下腺とその他の糖代謝に関与する臓器との間には必ず深い相関関係が存在するはずである。糖質の消化吸

収だけを考えるときでも、耳下腺と膵臓、消化管を対比させ、消化吸收の全体を理解しようとするのが、逆に個々の臓器の役割を鮮明にするように思われる。

謝 辞

稿を終わるにあたり、本稿執筆の機会とご校閲をいただいた中村治雄教授に深謝致します。

文 献

1. Sreebny, L. M. and Johnson, D. A. : Diurnal variation in secretory components of the rat parotid gland, *Arch. Oral Biol.*, 14 ; 397-405, 1969.
2. Johnson, D. A. and Sreebny, L. M. : Effect of food consistency and starvation on the diurnal cycle of the rat parotid gland, *Arch. Oral Biol.*, 16 ; 177-185, 1971.
3. Johnson, D. A. and Sreebny, L. M. : Effect of increased mastication on the secretory process of the rat parotid gland, *Arch. Oral Biol.*, 18 ; 1555-1558, 1973.
4. Anderson, L. C. and Smith, T. L. : Increased mastication and submandibular gland development in the rat, *Comp. Biochem. Physiol.*, 70A, 567-570, 1981.
5. Hall, H. D. and Schneyer, C. A. : Salivary gland atrophy in rat induced by liquid diet, *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.*, 117; 789-793, 1964.
6. Sreebny, L. M. and Johnson, D. A. : Effect of food consistency and decreased food intake on rat parotid and pancreas, *Am. J. Physiol.*, 215 ; 455-460, 1968.
7. Palla, J. C., Ben Abdeljilil, 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.
8. Sasaki, R., Mura, M., Takeuchi, T. Furihata, C., Matsushima, T., and Sugimura, T. : Premature induction of amylase in pancreas and parotid gland of growing rats by dexamethasone, *Biochim. Biophys. Acta*, 428 ; 619-626, 1976.
9. Donaldson, J., Mitchell, J., and Templeton, D. : Electrical stimulation of the salivary nucleus in the rat, *J. Physiol.*, 356 ; 1-7, 1984.
10. 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.
11. Speirs, R. L. and Hodgson, C. : Control of amylase secretion in the rat parotid gland during feeding, *Arch. Oral Biol.*, 21 ; 539-544, 1976.
12. Harrop, T. J. and Garrett, J. R. : Effects of preganglionic sympathectomy on secretory changes in parotid acinar cells of rats on eating, *Cell Tiss. Res.*, 154 ; 135-150, 1974.
13. Asking, B., Delfs, U., Emmelin, N., and Gjørstrup, P. : Amylase secretion from rat parotid glands as dependent on co-operation between sympathetic and parasympathetic nerves, *Experientia*, 35 ; 1336-1337, 1979.
14. Gallacher, D. V. : Substance P is a functional neurotransmitter in the rat parotid gland, *J. Physiol.*, 342 ; 483-498, 1983.
15. Abe, K. and Dawes, C. : The effects of electrical and pharmacological stimuli on the types of proteins secreted by rat parotid and submandibular glands, *Arch. Oral Biol.*, 23 ; 367-372, 1978.
16. Butcher, F. R., Goldman, J. A., and Nemerovski, M. : Effect of adrenergic agents on α -amylase release and adenosine 3', 5'-monophosphate accumulation in rat parotid tissue slices, *Biophys. Acta*, 392 ; 82-94, 1975.
17. Carlsöö, B., Danielsson, A., Henriksson, R., and Idahl, L. -A. : Characterization of the rat parotid β -adrenoceptor, *Br. J. Pharmacol.*, 72 ; 271-276, 1981.
18. Carlsöö, B., Danielsson, A., and Henriksson, R. : β_1 - and β_2 -adrenoceptor-mediated secretion of amylase from incubated rat parotid gland, *Acta Physiol. Scand.*, 120 ; 429-435, 1984.
19. Fuller, C. M. and Gallacher, D. V. : β -Adrenergic receptor mechanisms in rat parotid glands : activation by nerves stimulation and 3-isobutyl-1-methylxanthine, *J. Physiol.*, 356 ; 335-348, 1984.
20. Au, D. K., Malbon, C. C., and Butcher, F. R. : Identification and characterization of beta 1-

- adrenergic receptors in rat parotid membranes, *Biochim. Biophys. Acta*, 500 ; 361-371, 1977.
21. Bdolah, A. and Schramm, M. : The function of 3' 5' cyclic AMP in enzyme secretion, *Biochim. Biophys. Res. Commun.*, 18 ; 452-454, 1965.
 22. Babad, H., Ben-Zvi, R., Bdolah, A., and Schramm, M. : The mechanism of enzyme secretion by the cell. 4. Effects of inducers, substrates and inhibitors on amylase secretion by rat parotid slices, *Eur. J. Biochem.*, 1 ; 96-101, 1967.
 23. Schramm, M. and Naim, E. : Adenyl cyclase of rat parotid gland. Activation by fluoride and norepinephrine, *J. Biol. Chem.*, 245 ; 3225-3231, 1970.
 24. Batzri, S., Selinger, Z., Schramm, M., and Robino-vitch, M. R. : Potassium release mediated by the epinephrine α -receptor in rat parotid slices. Properties and relation to enzyme secretion, *J. Biol. Chem.*, 248 ; 361-368, 1973.
 25. Carlsöö, B., Danielsson, A., Henriksson, R., and Idahl, L-A. : Dissociation of β -adrenoceptor-induced effects on amylase secretion and cyclic adenosine 3', 5'-monophosphate accumulation, *Br. J. Pharmacol.*, 75 ; 633-638, 1982.
 26. Yoshimura, K., Nezu, E., and Chiba, A. : Stimulation of α -amylase release and cyclic AMP accumulation by catecholamine in rat parotid slices in vitro, *Jpn. J. Physiol.*, 32 ; 121-135, 1982.
 27. Yoshimura, K., Nezu, E., and Yoneyama, T. : Mechanism of regulation of amylase release by α - and β -adrenergic agonists in rat parotid tissue, *Jpn. J. Physiol.*, 34 ; 655-667, 1984.
 28. Hata, F., Ishida, H., Kagawa, K., Kondo, E., Kondo, S., and Noguchi, Y. : β -Adrenoceptor alterations coupled with secretory response in rat parotid tissue, *J. Physiol.*, 341 ; 185-196, 1983.
 29. Nimmo, H. G. and Cohen, P. : Hormonal control of protein phosphorylation, *Adv. Cyclic Nucleotide Res.*, 8 ; 145-265, 1977.
 30. Baum, B. J., Colpo, F. T., and Filburn, C. R. : Characterization and relationship to exocrine secretion of rat parotid gland cyclic AMP-dependent protein kinase, *Arch. Oral Biol.*, 26 ; 333-337, 1981.
 31. Spearman, T. N. and Butcher, F. R. : Rat parotid gland protein kinase activation. Relationship to enzyme secretion, *Mol. Pharmacol.*, 21 ; 121-127, 1982.
 32. Yoshimura, K., Nezu, E., and Yoneyama, T. : Stimulation of cyclic AMP-dependent protein kinase by catecholamines and its relationship to α -amylase release in rat parotid gland, *Jpn. J. Physiol.*, 32 ; 699-716, 1982.
 33. Jahn, R., Unger, C., and Söling, H-D. : Specific protein phosphorylation during stimulation of amylase secretion by β -agonists or dibutyryl adenosine 3', 5'-monophosphate in the rat parotid gland, *Eur. J. Biochem.*, 112 ; 345-352, 1980.
 34. Kanamori, T. and Hayakawa, T. : Cyclic AMP-dependent ^{32}P incorporation into a protein in rat parotid slices, *Biochem. Int.*, 1 ; 395-402, 1980.
 35. Teoh, T. S. and Spearman, T. N. : Protein phosphorylation in rat parotid gland minces following stimulation by isoproterenol, *Fed. Proc.*, 40 ; 617, 1981.
 36. Baum, B. J., Freiberg, J. M., Ito, H. Roth, G. S., and Filburn, C. R. : β -Adrenergic regulation of protein phosphorylation and its relationship to exocrine secretion in dispersed rat parotid gland acinar cells, *J. Biol. Chem.*, 256 ; 9731-9736, 1981.
 37. Freedman, S. D. and Jamieson, J. D. : Hormone-induced protein phosphorylation. III. Regulation of the phosphorylation of the secretagogue-responsive 29,000-dalton protein by both Ca^{2+} and c-AMP in vitro, *J. Cell Biol.*, 95 ; 918-923, 1982.
 38. Putney, Jr. J. W., Weiss, S. J., Leslie, B. A., and Marier, S. H. : Is calcium the final mediator of exocytosis in the rat parotid gland ?, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 203 ; 144-155, 1977.
 39. Butcher, F. R. and Putney, Jr. J. W. : Regulation of parotid gland function by cyclic nucleotides and calcium, *Adv. Cyclic Nucleotides Res.*, 13 ; 215-249, 1980.
 40. Sreebny, L. M., Johnson, D. A., and Robino-vitch, M. R. : Functional regulation of

- protein synthesis in the rat parotid gland. *J. Biol. Chem.*, 246 ; 3879-3884, 1971.
41. Kuijper-Lenstra, A. H., Kramer, M. F., and van Venrooij, W. J. : Rate of protein synthesis in rat salivary gland cells after pilocarpine or feeding. II. Protein synthesis in vivo in cells of submandibular and parotid gland after secretion. *Cell Tiss. Res.*, 164 ; 447-456, 1975.
 42. Kuijper-Lenstra, A. H. and Kramer, M. F. : Rate of protein synthesis in rat salivary gland cells after pilocarpine or feeding. III. Protein synthesis in vitro in the submandibular and parotid gland after stimulation of secretion in vivo, *Cell Tiss. Res.*, 164 ; 457-466, 1975.
 43. Lillie, J. H. and Han, S. S. : Secretory protein synthesis in the stimulated rat parotid gland, *J. Cell Biol.*, 59 :708-721, 1973.
 44. Grand, R. J. and Gross, P. R. : Independent stimulation of secretion and protein synthesis in rat parotid gland. The influence of epinephrine and dibutyryl cyclic adenosine 3', 5' -monophosphate, *J. Biol. Chem.*, 244 ; 568-5615, 1969.
 45. Grand, R. J. : Amino acid pools in rat parotid gland during epinephrine-stimulated protein synthesis, *Biochim. Biophys. Acta*, 195 ; 252-254, 1969.
 46. Grand, R. J. and Gross, P. R. : Translation-level control of amylase and protein synthesis by epinephrine, *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 65 ; 1081-1088, 1970.
 47. 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.
 48. Palla, J. C., Ben Abdeljlil, and Desnuelle, P. : Comparative study of the control of amylase biosynthesis in rat pancreas and parotid glands, *Biochim. Biophys. Acta*, 136 ; 563-565, 1967.
 49. Zebrowski, E. J. and Brimmer, M. : Effect of alloxan-diabetes on α -amylase and sialic acid levels in parotid and submandibular glands of rats, *Pharmacol. Ther. Dent.*, 3 ; 7-16, 1978.
 50. 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.
 51. Anderson, L. C. and Johnson, D. A. : Effects of alloxan diabetes on rat parotid gland and saliva, *Comp. Biol. Physiol.*, 70B ; 725-730, 1981.
 52. Anderson, L. C. : Effects of alloxan diabetes and insulin in vivo on rat parotid gland, *Am. J. Physiol.*, 245 ; G431-G437, 1983.
 53. 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の効果, *歯基礎誌*, 24 (抄録集) ; 323, 1982.
 54. Johnson, D. A. and Sreebny, L. M. : Effect of isoproterenol on synthesis and secretion in the rat parotid gland, *Lab. Invest.*, 28 ; 263-269 1974.
 55. 倉橋昌司, 中村治雄, 猪股孝四郎 : 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, *東日本歯学雑誌*, 3 ; 11-19, 1984.
 56. Kurahashi, M., Nakamura, H., and Inomata, K. : Effect of acute diabetes on isoproterenol-induced amylase secretory cycle in rat parotid glands, In "Secretion : Mechanism and Control" ed. by Case, R. M., Lingard, J. M. and Young, J. A., 243-247, Manchester University Press, Manchester, 1984.