

胃平滑筋運動に対するガストリンの効果 および作用機序に関する実験的研究

山口大学医学部外科学教室第1講座（主任：八牧力雄教授）

斉 藤 永

〔原稿受付：昭和52年9月7日〕

The Effect and Mode of Action of Gastrin on Gastric Motility in Dogs

By

HISASHI SAITO

From the First Department of Surgery, Yamaguchi University
School of Medicine (Director : Prof. Dr. RIKIO YAMAKI)

The present studies were carried out to assess the effects of tetragastrin (a synthetic gastrin-like polypeptide) as well as gastrins, both gastric and extragastric, on the motility of the stomach and to elucidate further their mode of action.

Experiments in Vivo

For motility assessment, an electromyographic technique was employed.

1) In both vagally innervated and denervated stomachs, tetragastrin given intramuscularly stimulated motor activity but with different increments of change. The former responded to the drug with a marked increase in amplitude, but the latter with a slight increase. In either case, the frequency increased slightly.

2) Gastric motility increased in amplitude and frequency after infusion stimulation of both the gastric and extragastric gastrin systems. The same results were obtained by the intravenous administration of gastrins extracted from canine antral and duodenal mucous membranes.

Experiments in Vitro

Isolated gastric muscle strips suspended in an organ bath were studied mechanographically.

1) Tetragastrin as well as gastric and extragastric gastrins promoted the contractility of

Key words ; Extragastric gastrin, Mechnogram, Electromyograrhy, Longitudinal muscle strips, Cholinergie nerve.

Present address : First Department of Surgery, Yamaguchi University School of Meilicine, Ube, Yamaguchi, 755, Japan.

the tissue. The peak response occurred when 400 pg/ml of tetragastrin was introduced into the bath fluid.

2) Responses of muscle strips to electrical stimulation were markedly augmented by the previous administration of tetragastrin.

3) Pharmacological studies with atropine sulfate and tetrodotoxin revealed the following:

i) Tetragastrin acts on the gastric muscles not only directly, but also indirectly through the cholinergic nerve. The drug dose not produce its effect by action on the inhibitory nerve.

ii) Gastrin extracted from duodenal mucosa acts on the gastric muscles in the same manner as tetragastrin does.

1964年, Gregory & Tracy⁷⁾ は豚の幽門洞より抽出したガストリンが, 胃の運動を亢進することを, 胃内圧測定により実験的に立証し, 次いで Smith 等¹⁷⁾ および Misiewicz 等¹⁴⁾ は, ペンタガストリンを用いて同様のことを, 臨床的に確認した. 1970年, Kelly¹⁰⁾ は, 筋電図学的に, これを実験により証明した. 著者は, 胃切除後, 残胃の運動機能低下による心窩部停滞感を訴えた患者に, テトラガストリンを投与したところ, 著効を得たので, その後, 術中に本剤を投与し, 胃の筋電図を観察した結果, 迷走神経切断前はもちろん, その後も, 効果が発現されることを知った.

胃切除によって胃性ガストリン分泌領域, すなわち幽門洞が失われても, 十二指腸より, いわゆる胃外性ガストリンが分泌されることは, すでに多くの人々によって報告され¹¹⁾⁽¹²⁾⁽²¹⁾, 教室の十亀¹⁸⁾ は, 術後30日もすれば, 血清ガストリン値は術前の60%以上にも回復すると述べている. したがって, 著者は, この胃外性ガストリンが, 胃性および合成ガストリンと同様, 胃の運動機能を亢進するか否かを検討するとともに, 胃平滑筋に対するガストリンの作用機序を, 筋電図および筋張力の面より検索した.

I 筋電図学的研究

1. 対象および方法

24時間絶食せしめた, 体重 8~12kg の雑種成犬を, sodium pentobarbital (Nembutal) 25mg/kg の静注で麻酔した後, 気管内に挿管し, 室内空気を用いて, 高橋式人工呼吸器により調節呼吸を行った. 1側の大腿静脈に JMS カットダウン・チューブを挿入し, 薬剤注入の用に供した. 次いで, 正中線で開腹し, 下記の如き条件下に, 胃平滑筋の筋電図学的検索を行った.

I 群: 幹迷切を受けたもの2頭, これを受けなかったもの3頭に対し, テトラガストリン (帝国臓器) 15 μ g/kg を筋注した.

II 群: 胃性ガストリンの胃平滑筋運動に対する効果を検討するため, イヌ3頭に対し, まず, 胃を中央部と幽門輪とに接して横切し, それぞれの断端を縫合・閉塞し, 幽門洞を消化管から神経, 血管の連絡を保持したまま隔離した. 次いで, 遠位側胃部の口側端小彎側よりネラトン・カテーテルを幽門洞内に挿入し, これより 1 mol グリシン液 20~30ml を注入して, ガス

Stimulation of the Gastric and Extragastric Gastrin Systems

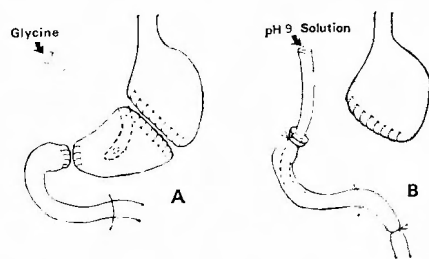


Fig. 1. In order to stimulate gastric gastrin secretion, 20~30ml of 1 mol glycine was infused into the isolated distal half of the stomach (with vascular and neural continuities), using a catheter inserted into its oral stump (A). Extragastric gastrin secretion was promoted by infusing 80~120 ml of pH 9 Sørensen's solution into the duodenum, using a catheter inserted into its oral stump after hemigastrectomy and a triple ligation of the jejunal portion 10 cm distal to Treitz's ligament had been performed (B).

トリンの分泌を促進した (Fig. 1, A).

Ⅲ群：胃外性ガストリンの胃平滑筋運動に対する効果を知るため、遠位側胃半切除後、トライツ靱帯より10cm 肛門側の空腸を3重に結紮し、十二指腸断端よりネラトン・カテーテルを挿入、これより pH9 の Sørensen 液 80~120ml を注入し、ガストリンの分泌を促進した (Fig. 1,B).

Ⅳ群：イヌの胃幽門洞および十二指腸粘膜より、胃性および胃外性ガストリンを松尾¹²⁾に従い抽出し、そ

Table 1 Changes in Gastric Myo-Electric Activity after Tetragastrin Injection or Stimulation of Gastric and Extragastric Gastrin Systems

Group Dog#	Amplitude (μV)			Frequency (per Min.)		
	Initial Mean Value	Max. Mean Value	Min. after	Initial Mean Value	Max. Mean Value	Min. after
I	1	70	310	30	2.19	2.25
	2	74	138	"	4.32	5.20
	3	92	310	"	5.00	5.00
	4	156	188	"	2.25	2.75
	5	104	152	"	3.56	6.00
II	6	30	64	60	2.57	6.11
	7	52	74	"	3.12	3.40
	8	34	186	"	2.05	4.00
	9	186	306	"	6.09	6.94
III	10	100	188	"	4.80	5.00
	11	76	92	"	5.60	6.20
	12	34	46	"	5.60	5.60
	13	108	134	"	5.80	6.60
IV	14	102	244	1.5	5.55	5.55
	15	98	162	"	5.55	5.55

Group I Tetragastrin, 15μg/kg was given intramuscularly. Dog # 4 and 5 had undergone a truncal vagotomy, but Dogs # 1, 2 and 3 had not received this surgery.

Group II The gastric gastrin system was stimulated by the same method as shown in Fig. 1, A,

Group III : The extragastric gastrin system was stimulated by the same method as shown in Fig. 1, B.

Grope IV In Dog # 14, gastrin, 0.08μg, extracted from canine duodenal mucosa, and in Dog # 15, gasrin, 0.08μg, extracted from canine antral mucosa were given intra-venously.

れぞれの0.8および 0.08μg を各々1頭に静注した.

筋電図は、胃体部大彎側前壁に、白金製双極針電極を筋層まで刺入・固定し、筋電計 (日本光電 RB-J5) に接続、記録計 (日本光電 PMP-3104) により記録・測定した. この際、200μV が1.0cm となる如く校正し、時定数を 0.03sec., 記録速度を 10cm/min. とした. 筋電図はガストリン投与またはグリシンおよび Sørensen 液負荷前およびその後120分まで記録した.

なお、実験開始までに、開腹によって生じた不感蒸発を矯正するため、生理的食塩水 500ml を点滴・静注した.

2. 結 果

1) 幹迷切を受けなかったイヌに、テトラガストリンを筋注すると (Table 1, Group I, Dog # 1~3), 30分後に放電の振幅および頻度はともに最大値となり、以後、漸減した. しかし、前者の増加が著しく、1.86~4.42倍となった (Fig. 2). 幹迷切を行うと (Table 1, Group I, Dog # 4, 5), 非幹迷切群に比較して、振幅の増加は軽度ではあったが、テトラガストリン投与後、同様な筋電図学的変化が認められた (Fig. 3).

要約すれば、幹迷切の有無にかかわらず、テトラガストリン投与により、胃平滑筋の運動は亢進されるが、幹迷切により振幅の増加は少なくなる.

2) グリシン液による幽門洞粘膜刺激により (Table 1, Group II), 筋電図の振幅および頻度は

Dog #1 (non-vagotomized) Changes in Gastric Myo-Electric Activity after Tetragastrin Injection

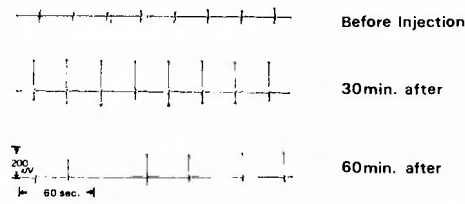


Fig. 2. This is a representative experiment showing the effect of tetragastrin given intramuscularly (15μg/kg). The electromyographic amplitude and frequency reached their maximums in 30 minutes, increasing from 70 to 310 μV and from 2.19 to 2.25 per minute, respectively. Thereafter, these measurements made a gentle descent.

Dog #4 (vagotomized) Changes in Gastric Myo-Electric Activity after Tetragastrin Injection

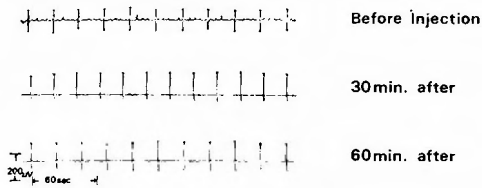


Fig. 3. After tetragastrin was injected into this vagotomized dog, changes in myo-electric activity similar to the changes in Dog # 1 occurred. The Figure 2 pattern was repeated but with different increments of change. The amplitude and frequency increased from 155 to 188 μ V and from 2.25 to 2.75 per minute in 30 minutes, respectively.

Dog #6 Changes in Gastric Myo-Electric Activity after Infusion Stimulation of the Gastric Gastrin System

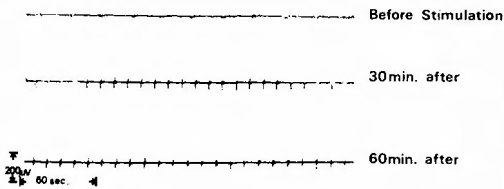


Fig. 4. The effects of 20 ml of 1 mol glycine, infused into the isolated distal half of the stomach, on gastric myo-electric activity are shown. The amplitude and frequency reached their maximums in 60 minutes, increasing from 34 to 64 μ V and from 2.57 to 6.11 per minutes, respectively.

60分後に最大となった (Fig. 4).

3) Sørensen 液による十二指腸粘膜刺激により (Table 1, Group III), 振幅および頻度は増加し, 60分後に最大となったが, グリシン液を幽門洞に負荷した場合に比較して, これらの変化は軽度であった (Fig. 5).

4) 抽出した胃外性および胃性ガストリンを静注すると (Table 1, Group IV), いずれの場合も頻度は変らなかったが, 振幅は1.5分後に最大となり, ほぼ2倍前後となった (Fig. 6, 7).

Dog #9 Changes in Gastric Myo-Electric Activity after Infusion Stimulation of the Extragastric Gastrin System



Fig. 5. After distal hemi-gastrectomy, 80 ml of pH 9 Sørensen's solution was infused into the duodenum. The amplitude and frequency reached their maximums in 60 minutes, increasing from 186 to 306 μ V and from 6.09 to 6.94 per minute, respectively.

Dog #14 Changes in Gastric Myo-Electric Activity after Injection of the Extracted Extragastric Gastrin



Fig. 6. Gastrin, 0.08 μ g, extracted from canine duodenal mucosa was given intravenously. The amplitude reached its maximum in 1.5 minutes, increasing from 102 to 244 μ V. However, the frequency (5.55 per minute, average) remained unchanged.

Dog #15 Changes in Gastric Myo-Electric Activity after Injection of Extracted Gastric Gastrin

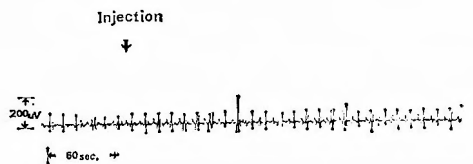


Fig. 7. Gastrin, 0.8 μ g, extracted from canine antral mucosa was given intravenously. The amplitude reached its maximum in 1.5 minutes increasing from 98 to 162 μ V. However, the frequency (5.55 per minute, average) remained unchanged.

Ⅱ 摘出胃平滑筋の運動に対する ガストリンの効果および作用機序

1. 対象および方法

前回の実験と同様にイヌを麻酔し、可及的速やかに胃を摘出した後、胃体部大彎側で、縦走および輪状筋に沿い、それぞれ長さ2.5cm、幅0.5cmの筋切片を作成した。この切片を酸素で飽和した、37~38°Cの、一定量の Krebs 保生液中に浸し、下記の如き実験を行い、等張力収縮描記法で、その収縮状態を観察した。

1) 保生液中に、テトラガストリンを10分毎に添加し、濃度が逐次 10, 50, 100, 200, 400, 800 pg/ml および 80 μ g/ml となる如くにし、筋片の収縮状態を観察した。(この際、後述する如く、濃度が 400pg/ml の時、最大効果を発揮し、これ以上濃度を高くしても効果は変らなかったのを、以後この濃度でテトラガストリンを使用した)、また、保生液中に、抽出したイヌの胃性および胃外性ガストリンを添加し、筋片に対する効果をも検討した。(実験終了後、radioimmunoassay により濃度を測定したところ、前者では 3200pg/ml、後者では 320pg/ml であった)

2) ガストリンの胃平滑筋に対する作用機序を検討するために下記の実験を行った。

i) 保生液中の濃度が 400pg/ml となるべく、テトラガストリンを添加し、その前後で筋片に対し、刺激頻度 10Hz、パルス巾 0.5msec.、刺激時間5sec. の field 刺激を加え、反応を検討した。

ii) 電気刺激により、筋片がよく反応すること、すなわち壁内神経叢が健全であることを確かめた後、テトラガストリンの濃度を 400pg/ml とし、さらに、コリン作動性神経をブロックする目的で、硫酸アトロピンを、10⁻⁶g/ml の濃度となる如く添加し(この濃度により、十分に目的を達し得ることを予備実験で確認した)、再び前述の如き電気刺激を加えた。

iii) 前回と同様、硫酸アトロピン、次いで、テトラガストリンを添加し、さらに、コリン作動性神経以外の神経をブロックする目的で、テトロドトキシンを 10⁻⁶g/ml の濃度となる如く追加し(この濃度は、予備実験により、十分有効であることが確認された)、検討した。

iv) 筋片に電気刺激を加え、十分反応することを確かめた後、前述の如くテトロドトキシンを添加し、再び電気刺激を加え、次いでテトラガストリン

を追加し検討した。

v) 抽出胃外性ガストリンを、320pg/ml の濃度となる如く添加し、次いで硫酸アトロピンおよび抽出胃外性ガストリンを、前述と同様、この順序で追加し検討した。

2. 結果

1) 保生液中のテトラガストリンの濃度を順次高めて行くと、次第に、縦走および輪状筋の緊張、収縮頻度、振幅が増加し、400pg/ml の時に最高となり、それ以上濃度を高めても収縮状態は変化しなかった(Fig. 8)。そこで、濃度を一時に 400pg/ml にすると、

The Peak Response of Gastric Muscle Strips to Tetragastrin

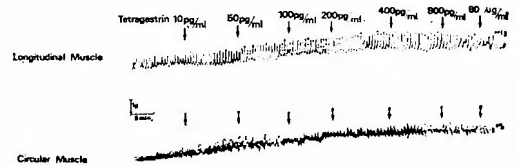


Fig. 8. The tension of gastric muscle strips as well as the frequency and amplitude of their contractions rose gradually as the concentration of tetragastrin was increased in an organ bath filled with Krebs solution saturated with oxygen and maintained at 37~38°C. This mechanogram shows that a peak response is present at a concentration of 400pg/ml.

The Response of Gastric Strips to Tetragastrin

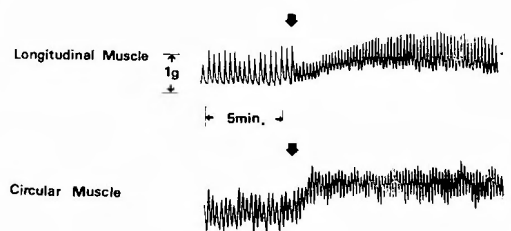


Fig. 9. Immediately after the peak response amount (400 pg/ml) of tetragastrin had been added to the bath fluid, the tension of the tissue rose sharply with a concomitant increase in frequency. The amplitude decreased temporarily, then increased, too.

The Response of Gastric Muscle Strips to Extracted Gastric Gastrin

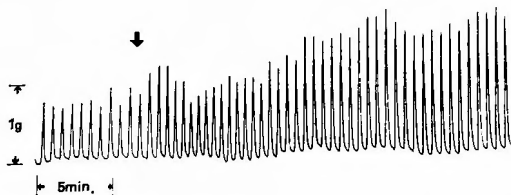


Fig. 10. After gastrin extracted from canine antral mucosa had been added to the bath fluid at a rate of 3200 pg/ml, longitudinal muscle strips responded to the drug with a marked increase in amplitude and a slight increase in frequency. The tension remained almost unchanged.

The Response of Gastric Muscle Strips to Extracted Extragastic Gastrin

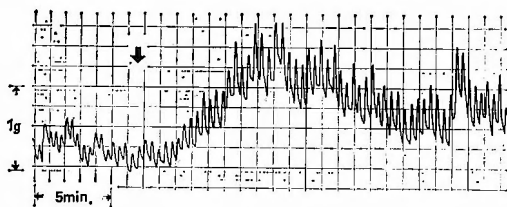


Fig. 11. Gastrin extracted from canine duodenal mucosa (320 pg/ml) promoted the contractility of longitudinal muscle strips; tension, amplitude and frequency all increased.

The Response of Gastric Muscle Strips to Electrical Stimulation after Adding Tetragastrin

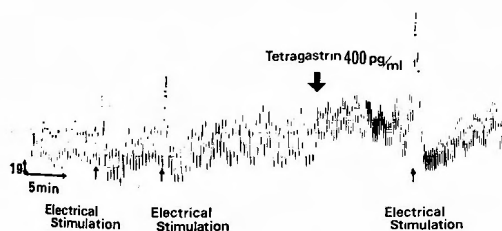


Fig. 12. This mechanogram indicates that responses of longitudinal muscle strips to electrical stimulation are augmented by tetragastrin.

The Effect of Tetragastrin on Gastric Muscle Strips Acting through Cholinergic Nerve

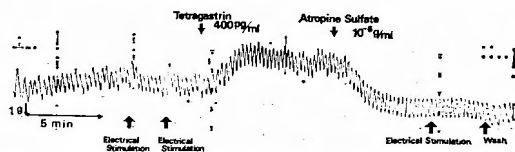


Fig. 13. Immediately after adding atropine sulfate, the motility of longitudinal muscle strips, augmented by tetragastrin, decreased markedly to the point of responselessness to electrical stimulation. This finding indicates that tetragastrin has an indirect effect on muscle tissue by acting through the cholinergic nerve.

The Effect of Tetragastrin on Gastric Muscle Strips When Acting through the Inhibitory Nerve

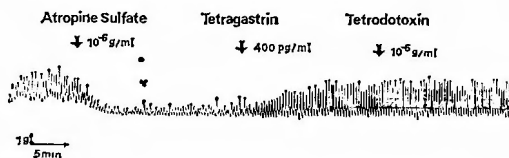


Fig. 14. This mechanogram indicates that there is no effect of tetragastrin on longitudinal muscle strips when acting through the inhibitory nerve. After blockage of the cholinergic nerve with atropine sulfate, the motility of the tissue, augmented by tetragastrin, was not influenced by tetrodotoxin.

The Direct Action of Tetragastrin on Gastric Muscle Strips

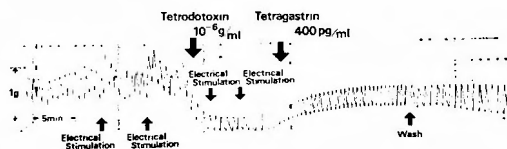


Fig. 15. The motility of longitudinal muscle strips, depressed by tetrodotoxin to the point of responselessness to electrical stimulation, was considerably restored by tetragastrin. This finding shows that the drug also acts directly on gastric muscles.

The Action of Extracted Extragastric Gastrin on Gastric Muscle Strips

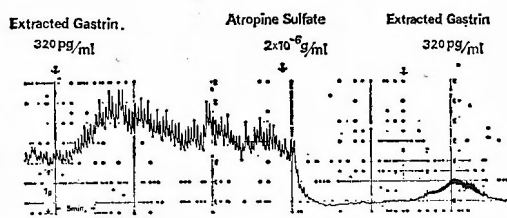


Fig. 16. This mechanogram shows that gastrin extracted from canine duodenal mucosa acts not only indirectly through the cholinergic nerve, but also directly on gastric muscles in the same manner as tetragastrin does.

直後一過性に振幅は減少したが、頻度および緊張は増加した (Fig. 9). すなわち、テトラガストリンは、胃平滑筋の縦走および輪状筋のいずれの運動をも亢進し、400pg/ml の濃度に peak response が認められた。

2) 抽出胃性ガストリンの添加後7分より、頻度はわずかに、振幅は著しく増加したが、緊張はほとんど変わらなかった (Fig. 10).

抽出胃外性ガストリンの添加後3分より、緊張、頻度、振幅はすべて増加した (Fig. 11).

3) 筋片に電気刺激を加えると、一過性に緊張と振幅が増大し、次いでテトラガストリンを添加すると一層緊張と頻度が高まった。この時点で電気刺激を加えると、更に著明な緊張と振幅の増加が認められた (Fig. 12). すなわち、テトラガストリンは、壁内神経刺激に対する胃平滑筋の反応を促進した。

4) テトラガストリン添加後、緊張および頻度が増加した時点で、硫酸アトロピンを追加したところ、緊張は著しく低下し、電気刺激に反応しなくなった (Fig. 13). すなわち、テトラガストリンは、コリン作動性神経を介して胃平滑筋に作用する。

5) 硫酸アトロピンを添加すると、緊張および振幅が減少し、次いでテトラガストリンを追加すると頻度および振幅が増加した。この時点でテトロドトキシンを添加したが、収縮状態は不変であった (Fig. 14). すなわち、テトロドトキシンにより抑制神経がブロックされたものと仮定すれば、胃平滑筋の収縮状態に変化が生ずるはずであるが、これが認められなかったので、テトラガストリンの抑制神経を介しての作用は否

定された。

6) テトロドトキシンの添加により、緊張、頻度、振幅のすべてが減少し、電気刺激に無反応であったが、テトラガストリンの添加により、これらはすべて増大した (Fig. 15). すなわち、テトラガストリンは胃平滑筋に直接的にも作用し、その運動を亢進せしめる。

7) 抽出胃外性ガストリン添加後、緊張、頻度、振幅はすべて増大したが、硫酸アトロピンによって減少し、再度このガストリンを添加すると一過性に、以前に比して軽度ではあったが、緊張および振幅が増大した (Fig. 16). すなわち、胃外性ガストリンも胃平滑筋に対しては、コリン作動性神経を介する間接作用と、これを介しない直接作用を営むものである。

Ⅲ 考 察

Bennett 等²⁾は、抽出および合成ガストリンは、ヒトの十二指腸または空腸の平滑筋に対して、なんらの作用を及ぼさないが、下部食道、胃、結腸、特に、胃に対しては強い運動亢進作用を有していると述べた。しかし、Nelly¹⁵⁾は、ネコの胃ではこの様な効果を認めなかった。著者は、合成ガストリンは、幹迷切を行うと、その効果は減弱はするが、イヌの胃平滑筋運動を明らかに亢進することを筋電図学的に認め、Sugawara 等¹⁹⁾も同様な結果を報告した。更に、著者は、胃性および胃外性ガストリンの効果を、幽門洞および十二指腸内に、それぞれ、グリシンおよび pH 9 の Sprensen 液を注入することによって検討し、いづれも胃の運動を亢進することを認めた。しかし、この場合、必ずしも胃性および胃外性ガストリンの効果のみとはいえない。何故ならば、薬液注入に伴う胃前庭部拡張という物理的刺激によっても、胃収縮運動の亢進が認められ¹⁶⁾、また、十二指腸のアルカリゼーションはもちろん、同部の物理的刺激によっても、胃の収縮を促進する他の消化管ホルモン、すなわちモチリンが分泌されるからである^{3,14,15,18)}。そこで、抽出胃性および胃外性ガストリンを静注したところ、筋電図学上、胃の運動は、やはり亢進された。

胃の平滑筋切片を用いての著者の実験では、保生液中のテトラガストリン濃度が 400pg/ml となった時に、peak response が認められた。この様な合成ガストリンの量に関して、Jacoby 等⁹⁾は 10 μ g/kg (イヌ、胃内圧測定、静注)、Kelly¹⁰⁾は 2.5 μ g/kg (イヌ、筋電図、皮下注)、Misiewicz 等¹⁴⁾は 0.01 μ g/kg $\cdot$ min.

(ヒト, 胃酸測定, 静注) であったと述べている。また, in vivo におけると同様, in vitro においても抽出胃性および胃外性ガストリンの効果は確認された。ガストリンの胃平滑筋に対する作用機序に関しては, Bennett 等²⁾は直接作用のみを, Jacoby 等⁹⁾はコリン作動性神経を介する間接作用のみを, Mikos 等¹³⁾ および Szurszewski²⁰⁾ は両者を挙げている。著者は, ガストリンの胃平滑筋に対する直接および間接作用を認めたが, 推測した抑制神経を介しての作用は認めなかった。

IV 総 括

1. 幹迷切を受けたイヌでは, テトラガストリン ($15\mu\text{g}/\text{kg}$) を筋注すると, 然らざる場合よりも軽度ではあったが, 筋電図学上, 胃平滑筋運動の亢進を認めた。

2. 遠位側半胃部を消化管より隔離した後, 1 mol グリシン液 20~30ml で幽門洞を負荷した場合, イヌ幽門洞粘膜よりの抽出胃性ガストリン ($0.8\mu\text{g}$) を静注した場合, いずれにおいても, 筋電図学上, 胃平滑筋運動の亢進を認めた。

3. 遠位側半胃切除後, pH 9 の Sørensen 液 80~120ml で十二指腸を負荷した場合, イヌ十二指腸粘膜よりの抽出胃外性ガストリン ($0.08\mu\text{g}$) を静注した場合, いずれにおいても, 筋電図学上, 胃平滑筋運動の亢進を認めた。

4. Krebs 保生液中のテトラガストリンの濃度を次第に高めて行くと, 胃平滑筋切片は緊張, 収縮頻度および振幅を増大するが, $400\text{pg}/\text{ml}$ の濃度で peak response を示した。また, 保生液中に添加された抽出胃性 ($3200\text{pg}/\text{ml}$) および胃外性ガストリン ($320\text{pg}/\text{ml}$) は筋片の収縮を促進した。

5. 保生液中にテトラガストリン ($400\text{pg}/\text{ml}$) を添加後, 電気刺激に対する筋片の反応は, それ以前に比較して著しく増大した。すなわち, テトラガストリンは, 壁内神経刺激に対する胃平滑筋の反応を促進する。

6. テトラガストリンの胃平滑筋に対する作用機序は下記の如くである。

i) テトラガストリン ($400\text{pg}/\text{ml}$, 以下同じ) を保生液中に添加後, 筋片の緊張および収縮頻度が増加した時点で, 硫酸アトロピン ($10^{-6}\text{g}/\text{ml}$, 以下同じ) を追加すると, 緊張は著しく低下し, 電気刺激に無反応となった。すなわち, テトラガストリンは, コリン作動性神経を介して間接的に胃平滑筋に作用す

る。

ii) 硫酸アトロピンを添加すると, 筋片の緊張および振幅が減少し, テトラガストリンの追加により頻度および振幅が増大し, テトロドトキシン ($10^{-6}\text{g}/\text{ml}$, 以下同じ) によってもこの状態は変らなかった。すなわち, 想定した抑制神経を介しての作用は否定される。

iii) テトロドトキシンの添加により, 筋片の緊張, 収縮頻度, 振幅はすべて減少し, 電気刺激に対して無反応となった時点で, テトラガストリンを追加すると, 緊張, 頻度, 振幅はすべて増加した。すなわち, テトラガストリンは直接的にも胃平滑筋に作用する。

7. 抽出胃外性ガストリンの胃平滑筋に対する作用機序はテトラガストリンと同様であった。

稿を終るに臨み, 御指導, 御校閲を賜った恩師八牧力雄教授, 第1外科藤井康宏講師, 第1生理大川博通助教授に深甚なる謝意を捧げるとともに, 直接, 御指導, 御助言を頂いた第1生理渡辺雅夫助手に深く感謝する。

本論文の要旨は, 第77回日本外科学会総会(東京, 1977), 第9回日本消化器外科学会総会(東京, 1976), 第6回日本消化器外科学会(久留米, 1976)において発表した。

参 考 文 献

- 1) Becher HD, Evans JCW et al : Gastrin release from duodenum and jejunum in dogs. Surg Forum 23: 314, 1972.
- 2) Bennett A, Misiewicz JJ et al : Analysis of the motor effects of gastrin and pentagastrin on the human alimentary tract in vitro. Gut 8: 470, 1967.
- 3) Brown JC, Johnson CP et al : Effect of duodenal alkalinization on gastric motility. Gastroenterology 50: 333, 1966.
- 4) Brown JC: Presence of a gastric motor-stimulating property in duodenal extracts. Gastroenterology 52: 225, 1967.
- 5) Brown JC, Cook MA et al : Motilin, a gastric motor activity-stimulating polypeptide : Final purification, amino acid composition, and c-terminal residues. Gastroenterology 62: 401, 1972.
- 6) Emos S, Brog J et al : Antral and duodena. gastrin activity in nn-ulcer and ulcer patients! Scand J Gastroent 6: 39, 1971.
- 7) Gregory R A and Tracy H J : The constitution and properties of two gastrins extracted from hog antral mucosa. Gut 5: 103, 1964.
- 8) 伊藤 漸, 竹内真人, 他 : 合成 Motilin の胃運

- 動に対する作用——意識下のイヌにおける研究——. 日本消化器病学会雑誌 **74**: 155, 1977.
- 9) Jacoby H I and Marshall C H: Gastric motor-stimulating activity of gastrin tetrapeptide in dogs. *Gastroenterology* **56**: 80, 1969.
- 10) Kelly K A: Effect of gastrin on gastric myoelectrical activity. *Digestive Diseases* **15**: 399, 1970.
- 11) Korman M G, Soveny C et al: Extragastric gastrin. *Gut* **13**: 346, 1972.
- 12) 松尾 裕: 三好秋馬, 内藤聖二編集消化管ホルモンの臨床. 第1版, 金原書店, 東京, 1974, 25頁.
- 13) Mikos E, and Vane J R: Effect of gastrin and its analogues on isolated smooth muscles. *Nature* **214**: 105, 1967.
- 14) Misiewicz JJ, Holdstock DJ et al: Motor responses of the human alimentary tract to near-maximal infusions of pentagastrin. *Gut* **8**: 463, 1967.
- 15) Nelly J S: Comparison of the effects of a gastrin extract and synthetic polypeptide on gastrointestinal motility in the cat. *Gut* **8**: 242, 1967.
- 16) 沖田旺治: 胃運動におよぼす2, 3の刺激源の影響についての実験的研究. 日本平滑筋学会雑誌 **12**: 37, 1976.
- 17) Smith A N and Hoggs D: Effect of gastrin II on the motility of the gastrointestinal tract. *Lancet* **1**: 403, 1976.
- 18) 十亀東一: 胃外性ガストリンに関する研究: その分泌機序について. 日外宝 **45**: 279, 1976.
- 19) Sugawara K, Isaza J et al: The Effect of pentagastrin on gastric motility following vagotomy. *J Surg Res* **10**: 73, 1970.
- 20) Szurszewski JH: Mechanism of action of pentagastrin and acetylcholine on the longitudinal muscle of the canine antrum. *J Physiol* **252**: 335, 1975.
- 21) Watson LC, Reeder DD, et al: Gastrin concentrations in upper gastrointestinal mucosa in dogs. *Surgery* **76**: 419, 1974.