

ペプチド性消化管ホルモン

大阪大学蛋白質研究所 林 恭 三

消化管ホルモンの概念は歴史的にはかなり古く、すでに1825年 Lauret および Lassaigne らは膵液、胆汁の分泌はある種の活性物質が十二指腸内に入ることによって促進されることを報告している。1896年 Popielski はこれが神経系と別個の因子によるものであることを証明した。1902年に至り Bayliss および Starling は小腸粘膜抽出物中に膵液分泌、胆汁分泌を促進する物質が存在することを見出し、これにセクレチン (Secretin) と名づけた。ついで Edkins は胃幽門粘膜より胃液分泌促進作用をもつ物質を抽出しガストリン (Gastrin) と命名した。その後多くの研究者が消化管ホルモンの研究に従事したが消化管ホルモンの存在はきわめて微量であり、しかも精製が困難で、さらに生物学的検定法が容易でないため長い間その本体が明らかにされなかった。現在ペプチド性消化管ホルモンは10種以上が(表1)が報告されているがその大部分のものが未確認で同一物質を別名でよんでいるものもあると思われる。ここでは構造が決定されたガストリン、セクレチンとアミノ酸組成が報告されているパングレオザイミン (Pancreozymin)、コレシストキニン (Cholecystokinin) についてのべる。

I. Gastrin (ガストリン)

発見：1905年 Edkins は胃幽門部の抽出物中に麻醉猫

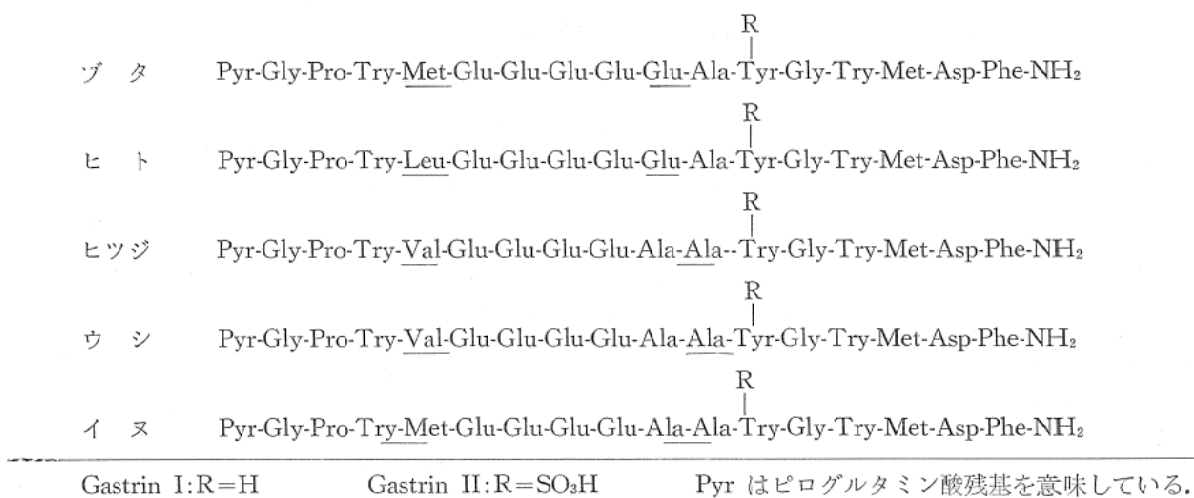
の胃液分泌を促進する物質が存在することを見出しこの活性物質をガストリンと命名した。彼の報告は多くの人々の興味をひき追試された。その結果体中の各組織から強力な胃液分泌促進作用をもつヒスタミンが発見され幽門粘膜にも存在することから Edkins のいう活性物質はヒスタミンとされた。1938年に至り Komarov はトリクロル酢酸を用いる蛋白沈殿法によりガストリンをヒスタミンと分離することに成功し Edkins のいう消化ホルモンが蛋白質様物質で胃幽門部に存在することを明らかにした。1964年 Gregory および Tracy はついにブタの幽門粘膜 600個よりの熱抽出液を pH 10 としたのちイソプロパノール、エーテルで抽出し、水層部を Sephadex G-50, AE-cellulose クロマトグラフィーにより精製し活性物質2種を分離しききに溶出されたものにガストリン I (17mg)、あとから溶出したものにガストリン II (22 mg) と命名した。ここに分離されたガストリン I および II の胃塩酸分泌促進活性は同一分子量で比較するとヒスタミンの 500倍に相当する。一方胃酸分泌機序に関する神経説とホルモン説とのあいだの長期にわたる論争は Uvnäs が、迷走神経刺戟により幽門腺領域からガストリンが遊離されることを証明して一挙に解決された。

ガストリンの化学構造は papain, subtilisin, chymotrypsin による酵素分解と cyanogen bromide を用いる

表 I. 消化性ホルモンおよび関連物質

名 称	化学的性状	産 生 部 位	生 理 作 用
ガ ス ト リ ン	ポリペプチド	幽門部粘膜	胃酸分泌刺戟, 大量では抑制
ガ ス ト ロ ン	未 詳	幽門部粘膜 または胃粘膜	胃液分泌抑制
セ ク レ チ ン	ポリペプチド	上部小腸粘膜 その他	酵素に乏しい水性膵液の分泌刺戟
パングレオザイミン	ポリペプチド	上部小腸粘膜	膵細胞よりの酵素分泌刺戟
コレシストキニン	ポリペプチド	上部小腸粘膜	胆嚢収縮
ピ リ キ ニ ン	低分子の物質	上部小腸粘膜	小腸絨毛の運動刺戟
エンテログアストロン	未 詳	小 腸 粘 膜	空腸消化酵素の分泌刺戟
ウ ロ ガ ス ト ロ ン	ポリペプチド	ヒト, イヌの尿	胃液分泌抑制
ウ ロ ピ リ キ ニ ン	ポリペプチド	ヒ ト の 尿	ピリキニンと同じ
ウロパングレオザイシン	ポリペプチド	尿	パングレオザイミンと同じ
ウロコレシストキニン	ポリペプチド	尿	コレシストキニンと同じ
エンテロクリニン	未 詳	小 腸 粘 膜	胃分泌および運動抑制

図 1



化学的分解法により図1のようにN末が pyroglutamyl, C末端がアミドにより保護されている17個のアミノ酸からなるヘプタデカペプチド構造と決定された。

Anderson および Kenner は合成に成功し、ガストリン I, II の化学構造は合成的にも決定された。ガストリン II は I の12番目のチロジンにスルホン酸エステルがついただけであり、その生理作用には差がない。Gregory らはヒト, イヌ, ヒツジなどのガストリンの構造も検討し、その構造を図1のように決定している。

一方 Tauber および Madison は胃粘膜より Gregory および Tracy の方法にしたがってアセトンパウダーをつくり、エーテル抽出したのち、これを出発原料として Sephadex G-25, calcium phosphate gel, DEAE-sephadex, Sephadex G-75 で順次クロマトを行ないディスク電気泳動的, 超遠心的にも均一な蛋白質を分離した。このものは107個のアミノ酸からなり、Gregory らの分離したガストリン I, II とほぼ同じ程度の生理的活性をもつものであるが、現在両者の関係は明らかではない。

生理作用: ガストリンの生理作用は主として胃の塩酸分泌作用のみにかぎられると考えられていた。この考え方はガストリン分離上一つの障害となったが、Gregory らがガストリン I および II を純粋に分離するにおよんで従来幽門前庭部粘膜抽出物中にふくまれる不純物に由来すると思われていた作用の多くがガストリン自身によるものであることが明らかになってきた。また、胃からの酸分泌に関しても2相性に作用し一定量以下では促進的に働くが、それ以上ではかえって抑制作用を示す。無麻酔犬での実験結果を要約するとつぎのようである。

i) 胃塩酸の分泌促進: ガストリン0.2~0.5 μ g/kgを皮下または徐々に、静脈内に注射すると胃塩酸分泌は増加しペプシンの分泌は促進されない。

ii) 胃塩酸分泌の抑制作用: 除神経、胃底嚢無麻酔犬

の場合には少量のヒスタミン、あるいは少量のガストリン I あるいは II で促進された胃塩酸分泌作用は大量のガストリンの急速な静脈注射により抑制される。

iii) ペプシンの分泌促進: II) の実験でガストリンによる塩酸分泌抑制効果が消失すると大量のペプシンを含む胃液が分泌される。200 μ g 以上の大量では、胃塩酸分泌減少とペプシンの分泌増加がみられる。

iv) 膵液分泌促進: 0.2~2.5 μ g/kg の注射により膵液中の水、重炭酸、酵素はともに増量する。この効果は、小腸除去動物にも作用するので小腸性セクレチン、パンクレオザイミンによる共同作用ではない。

v) 胃緊張、運動の増強: 除神経、胃底嚢犬に無麻酔状態で少量のガストリンを急速に静注すると胃平滑筋が急速かつ著明に収縮する。

vi) 胆汁分泌促進: 胆嚢には作用が少ないがヒスタミンよりも微弱な胆汁分泌促進がみられる。

vii) 血圧に対する作用: 血圧降下作用はガストリンにはみられない。

ガストリンと胃液分泌: ガストリンを遊離する細胞はまだ確認されていないが、幽門前庭部の粘膜片を表面に平行な切片をつくって調べたところでは粘膜層の最深部 $\frac{1}{3}$ の部分にガストリン活性がもっとも強くみとめられたことが報告されている。

このように幽門前庭部および十二指腸粘膜において合成されるガストリンがどのような刺激によって血中に遊離されるかは明らかではないが幽門前庭部の拡張のような機械的刺激あるいは種々の化学的刺戟あるいは迷走神経刺戟などがガストリンを遊離することが知られている。化学的刺戟中アルコールについてはエタノールおよびプロピルアルコールのガストリン遊離作用がもっとも強いことが特徴でこれより炭素数が多くても少くても、またメチル基などの側鎖がついても作用は著しく低下するこ

とが知られている。同様な傾向はアミノ酸にもみとめられ、炭素数2個のグリシンと3個のアラニンおよびセリンがもっともガストリン遊離作用が強い。一方、アセチルコリンをはじめとするコリンエステルがガストリン遊離作用を有することも知られている。これらの機械的、化学的あるいは迷走神経刺激によるガストリンの遊離は2~4コカイン溶液あるいはアトロピンを幽門前庭部粘膜に作用させることによって阻止することができる。しかしアセチルコリンによるガストリンの遊離は阻止できない。

また胃中の pH とガストリン遊離との関係については Heidenhain 型胃瘻犬を用いての実験によると、pH 1.8 以下では幽門腺粘膜領域からのガストリンの遊離は行なわれず、胃瘻からの分泌は空腹無刺激時の分泌に一致することがみとめられている。また pH 1.8~3.0 の範囲にあるときは比較的不定で、しかも少量のガストリンが遊離されるが、一度 pH がそれ以上になると幽門腺領域からのガストリン遊離は最高に達する。しかし pH が 3.2 から 8.0 に上昇しても分泌量には余り変化がない。

構造と活性との関係：Tracy は合成の過程でえられた 21 種のペプチドにつき構造と活性との相関々係(表 II)について報告し、C 末端の 4 個のアミノ酸 "Try-Met-Asp-Phe-NH₂" が活性部分であり活性は約 1/5 に弱まるが天然のガストリンのほぼ全生理活性をもつことを示した。さらに Morley らは種々なガストリン同族体を合成しとく

に C 末端のテトラペプチドを中心に構造と活性との関係(表 III)についてつぎのように報告している。

- i) N-末端はアチル化しても活性は失われない。
- ii) C-末端活性部分 ペプチドで全アミノ酸を D 体とすると失活する。
- iii) トリプトファンをフェニールアラニン、ヒスチジンにかえても活性はあまり変らない。
- iv) メチオニンはエチオニン、ノルロイシンにかえても失活しないがこれを D 体とするかメチオニンスルフォンにすると失活する。
- v) アスパラギン酸はいかなる変化を与えても活性がなくなる。
- vi) フェニールアラニンは多少の構造変化に耐えこれをチロジンで置換しても活性は弱まるが作用を持続する。
- vii) C-末端のアミドをエステルあるいはカルボン酸にすると腺液分泌作用を除きすべての作用はなくなる。
- viii) C-末端構造中のアスパラギン酸のカルボキシル基とフェニールアラニンのアミド基が活性を示すのに必要な分子の形を保つのに必要と考えられる。

合成：ブタガストリン I は Anderson らによって合成された。彼らはまず、BOC-Gly-L-Pro-OH と H-L-Try-L-Met-OMe を DCCD 法で縮合させ BOC 基を脱離後 trichlorophenyl pyroglutamate と反応させて N 末端のペンタペプチドを合成し、これにつづくオクタペプチド

表 II

ペプチド	生理的性質								ペプシン
	胃塩酸		胃運動		腸運動		腺分泌		
	刺	抑	刺	抑	刺	抑	量	酵素	
Pyr-Gly-Pro-Tyr-Met-(Glu) ₅ -Ala-Tyr-Gly-Try-Met-Asp-Phe-NH ₂	+	+	+	○	+	+	+	+	+
Z-Asp-Phe-NH ₂	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Z-Met-Asp-Phe-NH ₂	○	○	○	+	○	○	○	○	○
Z-Try-Met-Asp-Phe-NH ₂	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Z-Gly-Try-Met-Asp-Phe-NH ₂	+	+	+	?+	+	+	+	+	+
Z-(Glu) ₂ -Ala-Tyr-Gly-Try-Met-Asp-Phe-NH ₂	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Pyr-Gly-Pro-Try-Met-(Glu) ₂ -Ala-Tyr-Gly-Try-Met-Asp-Phe-NH ₂	+	+	+	○	+	+	+	+	+
Pyr-Gly-Pro-Try-Met-(Glu) ₂ -Ala-Tyr-Gly-OMe	○	○	○	○	○	○	○	○	+
Pyr-Gly-Pro-Try-Met-OMe	○	○	○	?+	○	?+	○	○	+
Z-(Glu) ₄ -Ala-Tyr-OMe	○	○	?+	○	○	○	+	+	+
Z-Gly-Try-Met-Asp-Phe-OMe	○	○	○	○	○	○	+	+	?+
TFA·NH ₂ -Try-Met-Asp-Phe-OMe	○	○	○	○	○	○	+	+	?+
TFA·NH ₂ -Try-Met-Asp-Phe-NH ₂	+	+	+	+	+	+	+	+	+

略号；TFA；トリクロロ酢酸

は N 末端のGlu から順に carbobenzoxyamino acid trichlorophenyl ester を 1 個ずつ縮合させていくいわゆる stepwise elongation 法によって合成した。一方、C-末端のテトラペプチドは Phe-NH₂ から順にペプチド鎖を延長し、最後にこれらの部分ペプチドを縮合させた後、保護基をはずすことにより合成した。

さらに Morley らは種々の方法によりヒト、ブタ、ヒツジのガストリンを合成している。

II. Gastron (ガストロン)

ガストロンという語は Brunshwig らにより報告された胃液内の胃酸抑制物質に対して Gode が1958年に名づけたものである。これと相前後してエンテロガストロン、ウロガストロンが報告されているが、これらはいずれも胃酸分泌に対して抑制的に働くことが明らかにされている。しかしこれらの三者が関連あるものか全く起源を異にするものかについての記載はなく本態ならびに作用機構については今後の課題となろう。

(i) Enterogastron (エンテロガストロン) :



1930年 Kosaka および Lim は脂肪あるいは糖質が上部小腸粘膜に接したときその部位から遊離されて胃の運動および分泌能を抑制する物質があることを見出し、これ

にエンテロガストロンと命名した。エンテロガストロンはイヌにおいては静脈内に投与することによって流量、酸の分泌、酸の濃度も減少することが、神経切断、非切断胃瘻犬で確かめられている。

小腸粘膜より抽出、精製についての報告は少ないが、Greengard らはピクリン酸を用いて精製している。この抽出物はヒスタミン 0.02mg を10分毎に投与した胃瘻犬の酸分泌を 25mg 静注で50%抑制し、抑制は注射後10分以内にはじまり 3 時間持続する。この分泌抑制効果は胃に対してのみ特異的で、唾液分泌、膵液、胆汁分泌に対しては効果がない。この点、セクレチン、パニクレオザイミン、コレシストキニンと異なっている。このエンテロガストロンがどこで合成されガストリンとどのような反応型式をもつかは今後の興味ある問題点である。

(ii) Gastron (ガストロン) : Brunshwig らは1939年より1943年にかけて人胃液またはそのアルコール沈殿物が各種の胃瘻犬の胃液の分泌を抑制することを見出した。1957年 Code はこれにガストロンと命名した。このものの本態、性質についてはあまり明らかではないが Code らによれば胃液の粘液部にあるとされ、60%アセトン、あるいは硫酸沈殿にて、また30分間の煮沸、トリプシン消化、活性炭吸着などの操作によっても活性は保持され

表 III

ペプチド	生理的性質								ペプシン
	胃塩酸		胃運動		腸運動		膵分泌		
	刺	抑	刺	抑	刺	抑	量	酵素	
Z-Phe-Met-Asp-Phe-NH ₂	(+)	(+)	(+)	○	(+)	(+)	(+)	(+)	+
Z-His-Met-Asp-Phe-NH ₂	(+)	○	○	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	○
BOC-Try-Nle-Asp-Phe-NH ₂	+	+	+	○	+	+	+	(+)	+
Z-Try-Eth-Asp-Phe-NH ₂	+	+	○	○	+	+	+	+	+
BOC-Try-D-Met-Asp-Phe-NH ₂	○	(?+)	○	○	○	○	○	○	(+)
 Z-Try-Met-Asp-Phe-NH ₂	(+)	○	○	○	○	○	○	(?+)	+
Z-Try-Met-Asp-Phe-NH ₂	○	○	○	○	○	○	○	○	(+)
Z-Try-Met-Glu-Phe-NH ₂	○	○	○	○	○	(?+)	(+)	(?+)	○
Z-Try-Met-Asp-Tyr-NH ₂	(+)	(+)	○	○	○	○	(+)	○	+
BOC-Try-Met-Asp-D-Phe-NH ₂	(+)	(+)	+	○	+	+	(+)	+	(+)
 BOC-Try-Met-Asp-Tyr-NH ₂	+	+	(+)	○	(+)	(+)	+	+	+
BOC-Try-Met-Asp-Phe-OH	○	○	○	○	○	○	(+)	(+)	(?+)
BOC-D-Try-Met-Asp-Phe-OH	○	○	○	○	○	(+)	○	○	(+)

略号 : Z; カルボベンゾキシ基
Nle; ノルロイシン残基

BOC; 三級ブトキシカルボニル基
Eth; エチオニン残基

るが10%過酸化水素と4°Cで20分間処理すると活性は約50%に減少するといわれている。また Smith らは Hp 中性では煮沸しても失活しないが pH 1.0~1.5 では37°Cにおいても完全に失活するとのべている。

三好らはガストロンの作用は有酸胃液よりも無酸胃液に強く胃底部粘膜抽出物に強い抑制効果のあることをみとめている。Glass らはゲル濾過法を用いて検討した結果、ガストロンのうちには、すくなくとも2つの成分があり1つは Sialomucin であり、他の1つは電気泳動でグロブリンの移動度をもつ蛋白質で、前者は 200 γ 、後者は 10 γ で幽門結紮ラットの胃分泌を50%抑制することを報告している。三好らも人有酸および無酸胃液の非透析成分をゲル濾過法を用いてガストロンの分離を試みているが Sephadex G-75, G-100 でともに素通り画分に強い抑制効果を見出している。この物質は 8S の Sialomucin の泳動度を示すといわれている。

(iii) **Urogastron (ウロガストロン)**: 1929年尿中に胃塩酸分泌抑制物質が存在することが Necheles らにより明らかにされ1940年 Gray によりウロガストロンと命名された。現在ウロガストロンは Wick らによると蛋白と結合したポリサッカロイドであろうとされている。一方 Huff らは炭水化物、蛋白質、ポリペプチドをふくむ非透析性の糖蛋白質であろうとのべている。しかしその化学的性状についてはほとんど明らかにされていない。

ウロガストロンは妊婦尿に含量がもっとも高く、潰瘍患者、胃癌および悪性貧血患者の尿中にふくまれるが正常人尿よりも少ないことが知られている。

III. Secretin (セクレチン)

発見: 1902年 Bayliss および Starling はイヌの上部小腸粘膜の希塩酸抽出物中に膵分泌を促進するが、胃液、唾液の分泌に無関係な物質が存在することをみとめセクレチンと命名した。その後多くの人々によりセクレチンを純粋に分離する試みがなされたが、1961年 Jorpes および Mutt はついにセクレチンを単一なペプチドとしてうることに成功した。ついで Mutt らはトリプシン、スロンビンによる酵素水解により構造を推定し、Bodanszky らの合成により構造が確かめられた。

抽出: 去勢ブタ上部小腸粘膜を熱処理後遠心分離し、上清をアルギン酸で処理、吸着した活性物質を希塩酸で溶離する。溶離液を食塩で塩折してセクレチン、パンクレオザイミン、コレシストキニンをふくんだ粗沈殿物を与える。セクレチンはメタノールで抽出することにより他の成分と分離される。1,000匹のブタ小腸粘膜より約350

mg がえられ、その比活性は7000HCU/mg* である。ついで GM-cellulose 向流分配法により精製し再びアルギン酸に吸着させ、0.1N-HCl で溶出する。えられた塩酸塩は酢酸で緩衝化した DEAE-Sephadex にかき酢酸塩として分離している。この標品は 4×10^5 HCU/mg の活性をもつ。

生理作用: セクレチンを静脈注射すると、膵液分泌とくに水と重炭酸の分泌が促進される。このほか興味あることはインシュリン遊離因子としての作用もあり、胃塩酸分泌抑制作用もみとめられることである。

i) 膵外分泌促進作用: セクレチン 1 unit/kg を静脈注射すると数分以内に水分の分泌は増加し、5~10分後に極大に達し30~60分にわたって分泌の作用が持続する。この場合アトロピンでは水分の分泌はやや抑制されるが重炭酸の分泌は抑制されない。

ii) 血糖調節作用: 酸性グルコース溶液を小腸内に注入すると血液中のインシュリンが増加することが知られている。かくしてセクレチンによる血中インシュリンの増加はランゲルハンス氏島よりのインシュリン遊離によるものと考えられる。

iii) 胃分泌機能の抑制作用: Grossman らは Haidenhain 型胃瘻犬において食餌性の胃塩酸分泌抑制がおこることを確認している。

構造: 1961年 Jorpes および Mutt ははじめて構造分析に用いられるほど純粋にセクレチンを精製することに成功し、翌年そのアミノ酸組成が Ala₁, Arg₄, Asp₂, Glu₃, Gly₂, His₁, Leu₅, Phe₁, Ser₄, Thr₂, Val₁ であるとした。

その後 Edman 分解法によりN末端 アミノ酸配列が His-Ser-Asp- と決定されたが抽出物が微量のため全構造を決定するには至らなかった。1965年に至り、Mutt らはスロンビンと diphenyl carbamylchloride 処理したトリプシンを用いて酵素水解し、えられたペプチドを Edman 分解、ヒドラジン分解法によりアミノ酸配列を決定した。これらの部分ペプチドの構造よりセクレチンの構造は図2のように決定された。この構造はグルカゴンの構造と似た点が多く、グルカゴンに類似した糖の調節機序になんらかの関係をもつことが想定される。

合成: Bodanszky らは i) 部分ペプチドを合成したのち、アチド法によりそれらを縮合させる方法、ii) carbobenzoxyamino valinamide hydrobromide を出発物質として順に、スレオニンとアルギニンは 2,4-dinitrophenyl ester, その他のアミノ酸は carbobenzoxy-amino acid p-nitrophenyl ester あるいは tert-butoxy-carbonyl amino acid p-nitrophenyl ester として1個ずつ縮合させる方法によりセクレチンの全合成を行なっている。しかし、これらの方法でえられたセクレチンは Jorpes および Mutt によって生体内より分離されてい

* HCU とは Hammersten cat unit でネコにセクレチンを静注したのち10分間に 0.1 NNaHCO₃ 溶液0.1ml 担当量の膵液を分泌する能力をいう。

図 2

Secretin; His-Ser-Asp-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Glu-Leu-Ser-Arg-Leu-Arg-Asp-Ser-Ala-Arg-Leu-Gln-
Arg-Leu-Leu-Gln-Gly-Leu-Val-NH₂

Glucagon; His-Ser-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Asp-Ser-Arg-Arg-Ala-Gln-Asp-
Phe-Val-Gln-Tyr-Leu-Met-Asp-Thr

註：アンダーラインをひいた個所のアミノ酸残基は両者がもとに同じであることを意味している。

るセクレチンと生理活性が異なっており、合成中の部分ラセミ化によるものかあるいは Mutt らによって決定された構造に疑問な点があるのかはまだ不明である。

IV. Pancreozymin (パンクレオザイミン) および Cholecystokinin (コレシストキニン)

Iry および Oldberg は上部小腸粘膜抽出物質中に胆汁分泌を促進する物質を見出し、コレシストキニンと命名した。一方 Harper および Raper は1943年セクレチンを精製した時にメタノール抽出によりセクレチンを除いた画分に胆汁、膵液の分泌亢進、とくに膵酵素分泌を促進させる物質を見出しパンクレオザイミンと命名した。しかし Jorpes および Mutt らは種々の精製過程でコレシストキニン活性とパンクレオザイミン活性が平行して上昇すること、さらに過酸化水素処理によって活性はともに消失し、システィンによる還元によってふたたび両活性が恢復することから両者は同一物質ではないかと推定した。最近 Mutt および Jorpes は精製したペプチドが Ala₁, Arg₃, Asp₅, Glu₂, Gly₂, His₁, Ile₂, Leu₂, Lys₂, Met₃, Phe₁, Pro₂, Ser₄, Tyr₁, Try₁, Val₁ の33個のアミノ酸からなること、さらにN末端はリジンでありC末端は Gly-Try-Met-Asp-phe-NH₂ であることを明らかにしている。このC末構造はガストリンと同じアミノ酸配列であるにもかかわらず胃酸分泌を抑制することなどが知られているが相互の関係については明らかではなく近く解明されるものと思われる。

抽出：上部小腸粘膜を含水メタノールで抽出し、抽出液をアルギン酸で処理すると活性物質は吸着される。これを希 HCl で溶出し溶離液を中和後食塩を加えて塩析を行なう。生成する沈殿物をメタノールで抽出するとセクレチンが除かれる。残渣を水にとかし CM-cellulose, TEAE-cellulose, さらに Sephadex G-50, Amberlite XE 64 で精製するとクロマト的に単一なペプチドがえられる。

生理作用：i) パンクレオザイミンを静注するとトリプシン、リパーゼ、アシラーゼ、キモトリプシン活性をもつ酵素を含む膵液が多量に分泌される。しかし水分、重炭酸の分泌はない。この作用はコリン作用物質ときわめて類似した作用であるがコリン作用物質はアトロピン

で完全に抑制されるのに反しパンクレオザイミンの作用はアトロピンで抑制されない。

ii) コレシストキニンは胆嚢収縮作用を有する。

iii) 直接胆嚢平滑筋とくに形質膜に作用し興奮性を高めさらに内部に作用して収縮を持続せしめる。

Vi) 小腸、ことに十二指腸の運動を亢進させる。

V) ガストリンで亢進された胃塩酸分泌はコレシストキニンにより抑制される。

おわりに

以上のように、ガストリン、ガストロン、セクレチンおよびパンクレオザイミンなど、膵液分泌の調節に主要な役割りを果しているがこれらのホルモンが脂質粘膜から遊離する過程において何らかの神経性機序が関与するものと推測されている。しかしこれらについては今後議論されねばならぬ点が多い。

参考文献

- 1) R. A. Gregory, H.J. Tracy; J. Physiol., **156**, 523 (1967)
- 2) H. Gregory, P.M. Hardy, D.S. Jones, G.W. Kenner, R.C. Sheppard; Nature, **204**, 931 (1964)
- 3) J. S. Morley, H.J. Tracy, R. A. Gregory; Nature, **204**, 935 (1964)
- 4) J.S. Morley, H.J. Tracy, R.A. Gregory; Nature, **227** 1356 (1965)
- 5) R.A. Gregory, H.J. Tracy, M.I. Grossman; Nature, **209**, 583 (1966)
- 6) S.T. Tauber, L.L. Madison; J. Biol. Chem., **240**, 645 (1965)
- 7) L.S. Semb; Acta Physiol Scand., **66**, 374 (1966)
- 8) E. Jorpes, V. Mutt; Acta Chem. Scand., **15**, 1790 (1961)
- 9) E. Jorpes, V. Mutt, K. Toczko; Acta Chem. Scand., **18**, 2048 (1964)
- 10) E. Jorpes, V. Mutt; Acta Physiol. Scand., **66**, 196 (1966).
- 11) V. Mutt, J.E. Jorpes; Biochem. Biophys. Res. Commun., **26**, 352 (1967)
- 12) M. Bodanszky, M.A. Ondetti, S. D. Vevine, V.L. Narayanan, M. von Saltza, J. T. Shechan, N. J. Williams, E.F. Sabo; Chem. & Ind., 1757 (1966)
- 13) 山形敏一, 石森章; 代謝, **5**, (1968)
- 14) 内藤聖二; 代謝, **5**, 248 (1968)
- 15) 内藤聖二, 橋真郎; 代謝, **4**, 768, 842 (1967)
- 16) 山形敏一, 建部高明; ホルモンと臨床, **15**, 395 (1967)
- 17) 島本尚朗; ホルモン臨床, **15**, 375 (1967)
- 18) 三好秋馬; ホルモンと臨床, **15** 381 (1967)
- 19) 内藤聖二, 岩田竜三郎, 有山襄; ホルモンと臨床, **15**, 402 (1967)
- 20) M.I. Grossman; Gastroenterology, **52**, 882 (1957)