吸収障害時のセロトニン、ヒスタミンの代謝、ならびに 両活性アミンの腸管運動への影響にかんする研究

弘前大学医学部第一内科教室（指導 松永藤雄教授）

三 戸 鉄 雄

METABOLISM AND EFFECT ON INTESTINAL MOTILITY OF SEROTONIN AND HISTAMINE IN THE MALABSORPTION STATE

Tetsuo SANNOHE

The First Department of Internal Medicine, Hirosaki University School of Medicine
(Director: Prof. Fujio Matsunaga)

概要 吸収不良症候群のセロトニン代謝については、種々の報告がある。一方、ヒスタミンは消化管の運動、分泌、吸収に関与すると考えられている。しかし、その機序はまだ十分に解明されていない。そこで著者は成犬40頭を用い、実験的に広範囲に小腸を切除して吸収不良状態をつくり、セロトニンならびにヒスタミン代謝の変動、その腸管運動への影響、および両者の関係等を検討した。すなわち、切除前および切除1カ月後の腸間膜静脈血、小腸および大腸粘膜内のセロトニンとヒスタミンをFar-
rand蛍光分光光度計を用いて測定した。その結果、実験的小腸切除による吸収不良状態では、腸間膜静脈血セロトニン、ヒスタミンの産生は障害されないが、粘膜内セロトニン、ヒスタミンには代謝異常がおこること、およびこの両アミンが腸管運動に強く関与していることを観察した。

緒 言

セロトニン、ヒスタミンはそれぞれトリプトファン、ヒスチジンから生成される活性アミンであり、生物に対してなんらかの生理作用を有する生体内に存在する有機塩基化合物でもある¹⁾。

セロトニンの主な存在場所は哺乳動物の胃腸粘膜であつて、その粘膜内のenterochromaffine Zellenに由来する²⁾。また、この粘膜内セロトニンは腸管運動に関与する物質であろうということも、これまでの研究で明らかにされてきている。

Massonは、argentaffine cell (enterochromaffine Zellen) が粘膜下神経叢の終末線維に解剖学的に接近しているので、この細胞が腸管に神経内分泌的役割をはたすと考えた³⁾。

また、Haverbackは血中セロトニンは短時間の

腸管運動亢進を起こすが⁴⁾、細胞内セロトニンは持続的腸管運動に与ると推察した⁵⁾。

吸収不良症候群のセロトニン代謝については、腸管切除、潰瘍性大腸炎、局所性小腸炎で血中セロトニンおよび尿中 5-hydroxyindol acetic acid (5-HIAA) が減少し、nontropical sprue, Whipple 病で増加すると報告されている⁶⁾。

一方、ヒスタミンは消化管壁では胃から大腸粘膜内にかけて最も多く存在し⁶⁾、肥満細胞性のものと非肥満細胞性の二種類に分けられ、それらが消化管の運動、分泌、吸収に関与するであろうと考えられている⁷⁾。

この二つの活性アミンの関係についてFeldbergはセロトニンにはヒスタミン遊離作用があると報告している⁸⁾。

著者はイスを用い、実験的に広範囲に小腸を切

〔昭和45年2月23日受稿〕

除して吸収不良状態をつくり、セロトニンならびにヒスタミン代謝の変動、その腸管運動への影響および両者の関係等を検討し、二、三の知見を得た。

研究方法

1. 対象

吸収不良障害犬の作製およびセロトニン、ヒスタミン測定用標本の採取

実験動物は体重 6.9~16.7kg の成犬40頭を用い、ラボナール静脈麻酔下に開腹して、切除予定小腸間膜静脈より約10ml採血し、セロトニン測定用にはヘパリンを加え、ヒスタミン測定用には1% 蔞酸ソーダを加えた。その後、小腸を上部 $\frac{1}{3}$ 、中部 $\frac{1}{3}$ 、下部 $\frac{1}{3}$ 、上部 $\frac{2}{3}$ 、中部 $\frac{2}{3}$ 、下部 $\frac{2}{3}$ 切除し腸吻合を行なつた。切除した小腸から直ちに粘膜を筋層より剝離し、 -25°C のデュープフリーザーで凍結させ、セロトニンおよびヒスタミンの測定資料とした。

腸吻合犬は約1カ月飼育後開腹し、門脈より採血し、残存小腸および大腸を摘出し、上記と同様にして測定に用いた。

2. セロトニンならびにヒスタミン測定法

(1) 血中セロトニン量の測定

血中セロトニンの測定はAschroftのUdenfriendの変法⁹⁾にしたがい、図1のようにヘパリン血1mlに水5mlを加えて溶血させ、硫酸亜鉛および苛性ソーダで除蛋白し、その上清4mlにV.Cをconc HCl 100ml中に50mgを含むHCl 2mlを加え、Farrand蛍光分光光度計を用いて行なつた。蛍光波長を550m μ に固定し、励起波長を400~

図2. セロトニンの励起蛍光

220m μ まで変化させて記録し、295m μ にみられる頂点がセロトニンに特異的であるとし、図2のようにABの長さをセロトニンの蛍光量として定量に用いた。この測定法の回収率は84.8%で、その特異性については、セロトニン以外のインドール化合物の妨害を考慮しなければならないが、最も妨害の多いと思われるトリプトファンについても、その蛍光量はセロトニンの1/600であつたに過ぎない。したがつてその妨害は極めて少ないと考えられる。Farrand蛍光分光光度計は温度湿度により不安定なため測定ごとにセロトニンクレアチニンサルフェイトを用い標準曲線を作成した。

(2) 組織セロトニン量の測定

粘膜内セロトニンの測定はWeissbachら¹⁰⁾の方法にしたがい、粘膜1gに0.1N-HCl 2mlを加え、ホモゲナイザーで均質乳状化し、その上清1mlを上記Aschroftの方法で血液の場合と同様に行なつた。

(3) 血中ヒスタミン量の測定

血中ヒスタミンはShoreら¹¹⁾の方法にしたがい、図3のようにしてヒスタミンを抽出し、Farrand蛍光分光光度計で測定した。蛍光波長を450m μ に固定し、励起波長を400~300m μ まで変化させ、360m μ にみられる頂点の高さをヒスタミンの蛍光量として定量に用いた。標準曲線は測定毎に塩酸ヒスタミンを用いて作成した。

図1. セロトニン抽出法

1% 硝酸ソーダ 0.5ml + 全血 5ml + 水 4.5ml

10~12N 過塩素酸 0.5ml
10分振盪, 遠心 3500rpm 15分

上層 4ml

5N-NaOH 0.5ml
NaCl 1.5g
n-Butanol 10ml
5分振盪, 遠心 3000 rpm 5分

アタノール層

食塩飽和の 0.1N-NaOH 5ml
1分振盪, 遠心 3000 rpm 5分

アタノール層 8ml

0.1N-HCl 3.5ml
n-heptane 15ml
1分振盪, 遠心 3000 rpm 5分

水層 2.5ml

OPT 0.1ml
1N-NaOH 0.4ml
4分後
3N-HCl 0.2ml

励起波長 360 mμ } で測定
蛍光波長 450 mμ }

図 3. ヒスタミン抽出法

(4) 組織ヒスタミンの測定

粘膜中ヒスタミンの測定は Shore¹¹⁾ の方法にしたがい, 粘膜 1g に 0.4N 過塩素酸 9ml を加えホモゲナイザーで均質乳状化し, 遠心後その上清 4ml をとり以下血液の場合と同様に行なつた。

測定はすべて標本採取後 24 時間以内に行なわれた。

実験成績

1. セロトニン, ヒスタミンの変動 (表 1, 2)

(1) 腸間膜静脈血 セロトニンは正常犬 (20 例), 小腸^{1/8}切除犬 (7 例), 小腸^{2/8}切除犬 (6 例) で, それぞれ $0.47 \pm 0.27 \mu\text{g/ml}$, $0.41 \pm 0.23 \mu\text{g/ml}$, $0.43 \pm 0.16 \mu\text{g/ml}$ であり, 有意の差はなかつた ($p < 0.05$).

(2) 小腸粘膜内セロトニンは正常犬 (22 例), 小腸^{1/8}切除犬 (8 例), 小腸^{2/8}切除犬 (9 例) で, それぞれ $4.5 \pm 1.6 \mu\text{g/g}$, $6.0 \pm 2.2 \mu\text{g/g}$, $3.6 \pm 1.2 \mu\text{g/g}$ であり, 有意の差はなかつた ($p < 0.05$).

表 1. 正常犬および実験的吸収障害犬の腸間膜静脈血, 小腸粘膜および大腸粘膜セロトニン値

	手術術式	切除部位	例数	セロトニン値 (平均値±標準偏差)
腸間膜静脈血 ($\mu\text{g/ml}$)	正常犬		20	0.47 ± 0.27
	小腸 ^{1/8} 切除	上部	2	0.31
		中部	2	0.58
		下部	3	0.73
	小腸 ^{2/8} 切除	上部	2	0.59
		中部	3	0.33
		下部	1	0.42
小腸粘膜 ($\mu\text{g/g}$)	正常犬		22	4.5 ± 1.6
	小腸 ^{1/8} 切除	上部	3	4.8
		中部	2	6.7
		下部	3	6.7
	小腸 ^{2/8} 切除	上部	2	3.6
		中部	5	4.1
		下部	2	2.5
大腸粘膜 ($\mu\text{g/g}$)	正常犬		9	9.2 ± 2.2
	小腸 ^{1/8} 切除	上部	3	4.0
		中部	2	3.2
		下部	1	5.4
	小腸 ^{2/8} 切除	上部	2	2.6
		中部	3	2.9
		下部	0	

表 2. 正常犬および実験的吸収障害犬の腸間膜静脈血, 小腸粘膜および大腸粘膜ヒスタミン値

	手術術式	切除部位	例数	ヒスタミン値 (平均値±標準偏差)
腸間膜静脈血 ($\mu\text{g/ml}$)	正常犬		20	0.116 ± 0.060
	小腸 ^{1/8} 切除	上部	2	0.285
		中部	1	0.180
		下部	2	0.110
	小腸 ^{2/8} 切除	上部	2	0.205
		中部	5	0.128
		下部	3	0.139
小腸粘膜 ($\mu\text{g/g}$)	正常犬		18	32.6 ± 10.3
	小腸 ^{1/8} 切除	上部	3	32.3
		中部	1	4.2
		下部	3	25.3 ± 31.3
	小腸 ^{2/8} 切除	上部	3	22.9
		中部	1	34.8
		下部	3	41.4
大腸粘膜 ($\mu\text{g/g}$)	正常犬		7	52.1 ± 32.3
	小腸 ^{1/8} 切除	上部	2	72.0
		中部	2	29.0
		下部	1	15.0
	小腸 ^{2/8} 切除	上部	2	19.1
		中部	3	19.9
		下部	1	16.8

1.2 $\mu\text{g/g}$ であり、有意の差はなかつた ($p < 0.05$).

(3) 大腸粘膜内セロトニンは正常犬 (9 例), 小腸 $1/3$ 切除犬 (6 例), 小腸 $2/3$ 切除犬 (5 例) で, それぞれ $9.2 \pm 2.2 \mu\text{g/g}$, $4.1 \pm 1.8 \mu\text{g/g}$, $2.7 \pm 0.8 \mu\text{g/g}$ であり, 切除犬では正常犬に比して有意の減少があつた ($p < 0.01$).

(4) 腸間膜静脈血ヒスタミンは正常犬 (20 例), 小腸 $1/3$ 切除犬 (5 例), 小腸 $2/3$ 切除犬 (10 例) で, それぞれ $0.116 \pm 0.060 \mu\text{g/ml}$, $0.194 \pm 0.080 \mu\text{g/ml}$, $0.147 \pm 0.041 \mu\text{g/ml}$ であり, 有意の差はなかつた ($p < 0.05$).

(5) 小腸粘膜内ヒスタミンは正常犬 (18 例), 小腸 $1/3$ 切除犬 (4 例), 小腸 $2/3$ 切除犬 (10 例) で, それぞれ $32.6 \pm 10.3 \mu\text{g/g}$, $25.3 \pm 31.3 \mu\text{g/g}$, $33.2 \pm 14.3 \mu\text{g/g}$ であり, 有意の差はなかつた ($p < 0.05$).

(6) 大腸粘膜内ヒスタミンは正常犬 (7 例) で $52.1 \pm 32.3 \mu\text{g/g}$, $1/3$ 切除犬 (5 例) で $43.6 \pm 24.6 \mu\text{g/g}$ と減少がみられるが有意の差はない ($p < 0.05$). しかし, $2/3$ 切除犬 (6 例) では $19.1 \pm 13.2 \mu\text{g/g}$ と有意の減少 ($p < 0.01$) があつた.

2. セロトニンとヒスタミンの関係

(1) 正常犬腸間膜静脈血中セロトニンとヒスタミンの間には有意の相関 ($r = -0.239$) はなかつた ($p < 0.05$) (図 4).

図 4. 腸間膜静脈血中のセロトニンとヒスタミン

図 5. 腸間膜静脈血中のセロトニンとヒスタミン

図 6. 小腸粘膜のセロトニンとヒスタミン

(2) 吸収障害犬の腸間膜静脈血中セロトニンとヒスタミンの間には有意の相関 ($r = 0.103$) はなかつた ($p < 0.05$) (図 5).

(3) 正常犬小腸粘膜内セロトニンとヒスタミンの間には有意の相関 ($r = 0.330$) はなかつた ($p < 0.05$) (図 6).

(4) 吸収障害犬の小腸粘膜内セロトニンとヒスタミンの間には有意の正の相関 ($r = 0.582$) があつた ($p < 0.05$) (図 7).

図7. 小腸粘膜のセロトニンとヒスタミン

図8. 大腸粘膜のセロトニンとヒスタミン

(5) 吸収障害犬の大腸粘膜内セロトニンとヒスタミンの間には有意の相関 ($r = -0.330$) はなかった ($p < 0.05$) (図8).

考 案

1. セロトニンならびにヒスタミン代謝

イスの小腸 および 大腸粘膜 セロトニン 含有量は、1953年Feldberg & Toh¹²⁾によつて初めて報告されたが、著者の測定した正常犬での値はこれとはほぼ等しく、また、腸間膜静脈血セロトニン量は渋沢の報告とはほぼ等しい。

吸収不良症候群におけるセロトニン代謝について

ての研究は1958年Haverback⁵⁾の報告にはじまる。彼らは、人間の広範囲腸切除者では末梢血セロトニンが著減することや、潰瘍性大腸炎、局所性小腸炎ではセロトニンの最終代謝産物である5-HIAAが比較的少ないことを観察し、この事実はセロトニンが腸管と関連ある物質であるという説を裏付けるものであると述べている。一方、吸収不良症候群を示すnontropical sprueやWhipple病では尿中の5-HIAAが増加するという報告がHaverback (1958, 1960)⁵⁾⁶⁾, Kowlessar (1958), Pimpaker (1961), Warner (1962) らによりなされている。しかし、このトリプトファンの代謝異常のメカニズムは十分に解明されてはいない。著者の実験的吸収不良状態における腸間膜静脈血セロトニンは、正常時に比し有意の変動はなかった。このことは残存小腸でのトリプトファンの吸収が正常なのか、または、吸収された少ないトリプトファンのセロトニン合成への利用の相対的増加によるものと考えられる。そしてこの生物学的意義は十分に説明しえないが、生体にとって生理作用を有するこのアミンを正常時と同様に保たしめんとする生体のホメオスタジスの現象と考えられる。

次に、この実験的吸収不良状態における粘膜内セロトニンの変動は、以下に述べる諸家の報告とも考え併せ、腸管の運動と密接な関係にあるものと思われる。1930年Masson⁸⁾, argentaffine cellは粘膜下神経叢の終末線維に解剖学的に接近している事実から、この細胞が粘膜下神経叢に神経内分泌的な役割をはたすのではないかと考えた。Haverback⁵⁾は、血中にセロトニンを継続的に注入する場合、腸管の反応は最初に一時的にみられるだけであるのに反し、セロトニンの前駆物質である5-hydroxytryptophanの注入では持続的な反応があることから、腸管運動は細胞内セロトニンの効果によるものと推定した。Bülbring¹³⁾はセロトニンは蠕動反射を惹き起こす粘膜中の感覚受容体に刺激を与え、したがって腸管粘膜内でのセロトニンの生成は蠕動運動のために必要な生理

表3. 実験的小腸切除犬の上行結腸筋電図

	スパイク数	振 幅	放 電 間 隔
正 常 犬	8~12	89~411 μ V	5.6~7.6秒
小腸切除	上部	1~2	250~320
	中部	1~2	89~143
	下部	1	54~89
小腸切除	上部	1	162
	下部	殆どみられず	殆どみられず

電極：白金電極（径300 μ ）

極間距離 0.3mm

極間抵抗 70k Ω 以下

時定数：0.03

校正曲線：500 μ V

Bauchin弁から5cm遠位部で長軸に直角に漿膜側から

筋層に刺入

の機構であろうと述べている。

Silva¹⁴⁾は、セロトニンは回腸壁内の神経組織の副交感神経節後線維に作用すると述べ、Hendrix¹⁵⁾もセロトニンはコリン作動性神経をとおして腸管運動の活動に刺激を与えると述べている。最近ではGershon¹⁶⁾は粘膜外腸管筋層神経叢にも少量ながらセロトニンがあり、このセロトニンはアセチルコリン様に作用し、腸管運動に抑制的に作用する腸管壁に神経節細胞を刺激する神経刺激伝達物質であると述べている。

著者の実験では、小腸切除犬の大腸粘膜内セロトニンは正常時にくらべて著減し、小腸 $1/3$ 切除、 $2/3$ 切除と切除範囲が大きい程減少が著しい。また、著者と共同で実験を行なった小野¹⁷⁾は、 $1/3$ 切除犬では小腸の上、中、下部のいずれを切除した場合でも右側結腸の放電活動が非切除犬のそれに較べて著明に抑制され、 $2/3$ 切除犬では一層著明に抑制されることを観察している（表3）。

このようにセロトニンが粘膜内で減少するのにしたがい、腸管運動は強く抑制される。このことは腸管切除による吸収不良状態においては、大腸内容物の急激な排出を防ぎ、移送時間を遅らしめようとするホメオスタジスの現象と考えられる。一方、小腸粘膜内のセロトニン量は正常時に変わらないが、このことも吸収不良状態において腸管運動を正常に保ち、吸収を良くしようとする生体のホメオスタジスと考えられる。このように広範囲小腸切除による吸収不良状態では、同一生

体内の消化管である小腸と大腸においても合目的にセロトニンの代謝は著しく異なる。

腸管切除後の吸収不良症候群におけるヒスタミンの代謝についてはあまり報告がない。

しかし、イヌの消化管壁内ヒスタミンについては1951年にDouglas⁶⁾により詳しく述べられている。彼らによると、ヒスタミンは消化管のどの部位でも大部分が粘膜内にあるが、特に粘膜筋層で活性が高い。この部位には神経終末線維や粘膜下神経叢の神経細胞が存在しており、腸管分泌への生理的刺激物質となつていると考えられている。Feldberg¹⁸⁾によるとイヌの粘膜内ヒスタミン量は胃から大腸にかけて次第に減少するが、著者の成績では大腸の方が小腸より高い傾向にあつた。

消化管には2種類のヒスタミンが存在し、ひとつは肥満細胞内のものであり、他は粘膜内のものである⁷⁾。消化管の肥満細胞は胃から直腸にかけて存在し、その数は研究者により種々であるが、これらの肥満細胞が消化管粘膜内に多数存在することは、肥満細胞内ヒスタミンが非肥満細胞ヒスタミンとともに消化管の機能に関与するのであろう。このように粘膜内ヒスタミンの腸管への関与を考えると、著者の実験における残存小腸粘膜内ヒスタミンは正常に保たれ、小腸 $2/3$ 切除犬大腸粘膜内ヒスタミンの減少は上記セロトニンと同様に小腸の運動、吸収、分泌を正常に保持し、一方、大腸においてはその運動を抑制しようとするホメオスタジスの現象と考えられる。

しかるに、腸間膜静脈血ヒスタミンはこのような吸収不良状態においても、セロトニンと同様にその産生は障害されない。 $1/3$ 切除犬では有意の増加があるが、このような吸収不良状態では生理的に活性であるヒスタミンの増加を生体が必要とすることも推測される。

2. セロトニンとヒスタミンの関係

セロトニンはヒスタミンリベレーターであるといわれている。すなわち、Feldberg⁹⁾によれば、Imtoshが1949年に初めてアミンはヒスタミン遊離

表4. セロトニン注射前後の腸間膜静脈血ヒスタミン値

	セロトニン 注射量	ヒスタミン値 $\mu\text{g/ml}$	
		注射前	注射後
Dog 1	1.5 mg	0.084	0.171
Dog 2	3.5 mg	0.055	0.079
Dog 3	4.0 mg	0.018	0.033
Dog 4	10.0 mg	0.039	0.072

物質であると報告し、彼自身もセロトニンは組織内ヒスタミンを遊離することを説明した。Per-now¹⁹⁾はヒスタミン、セロトニンの両者が血中および尿中に増加するカルチノイドジスを報告し、セロトニンの増加がヒスタミンを二次的に遊離するのであろうと説明した。

著者の実験では、イヌの腸管膜静脈血で正常状態および吸収不良状態において、両アミンに量的相関々係はみられないが、セロトニンを大量に静注した場合には腸間膜静脈血ヒスタミンの軽度の増加があつた(表4)。このことから急激にしかも大量のセロトニンが血中に遊離された場合に初めてヒスタミンの血中遊離が惹起されるものと考えられる。

小腸粘膜では、正常状態では相関がないが、吸収不良状態では有意の相関がある。大腸粘膜では吸収不良状態での検索で相関がなかつた。Douglas⁹⁾は胃粘膜内での両者の存在は非常に良く似ていることを報告しているが、著者の実験では一定の傾向がみられなかつた。

3. セロトニンならびにヒスタミンの腸管運動への影響

成犬10頭を用い、ラボナールで麻酔後開腹し、

図9. Serotonin使用前後の正常犬大腸筋電図

図10. Histamin使用前後の正常犬大腸筋電図

図11. レセルピン注射前後の腸間膜静脈血セロトニン値

図12. Reserpin使用前後の正常犬大腸筋電図

右側結腸の漿膜側から、大内ら²⁰⁾の方法にしたがい径 300 μ の白金双極植込電極(極間距離 1 mm)を刺入後縫着固定し、セロトニククリアチンサルフェイトおよび塩酸ヒスタミンの静脈注射前後の活動電位をそれぞれ記録した。その結果、セロトニン 2 mg 静注後の右側結腸活動電位は、注射前

にくらべ放電数が著明に増加し、かつ振幅が大で集簇性であつた(図9)。塩酸ヒスタミン2mg静注後の右側結腸活動電位では、注射前にくらべ振幅は大きく、放電数の増加もあつたが、10分後放電がほとんどみられなくなつた(図10)。以上より、両アミンには一過性の腸管運動亢進作用のあることを確認した。レセルピン2mg筋注では腸間膜静脈血のセロトニンは著減し(図11)、注射後50分では注射前にくらべて放電数が著しく減少し、振幅も小さくなつた(図12)。このことはセロトニンと腸管運動の関係を良く表わしていると思う。

結 論

イスの小腸を広範囲に切除して吸収不良状態をつくり、切除前および切除1カ月後の腸間膜静脈血、小腸および大腸粘膜内のセロトニンとヒスタミンを測定し、次のごとく結果を得た。

1) 小腸切除犬のセロトニンは、腸間膜静脈血および小腸粘膜では有意の変動はないが、大腸粘膜では有意の減少があつた。

2) 小腸切除犬のヒスタミンは腸間膜静脈血では、 $\frac{1}{3}$ 切除では有意の上昇があるが、 $\frac{2}{3}$ 切除では有意の変動がなかつた。また、小腸粘膜では $\frac{1}{3}$ 、 $\frac{2}{3}$ 切除ともに有意の変動がなく、大腸粘膜でも、 $\frac{1}{3}$ 切除では有意の変動がなかつた。しかし、 $\frac{2}{3}$ 切除犬の大腸粘膜では有意の減少があつた。

3) セロトニンとヒスタミンの相関は、正常犬および小腸切除犬腸間膜静脈血中では有意ではなく、小腸粘膜でも正常犬では有意ではないが、小腸切除犬で有意であつた。小腸切除犬の大腸粘膜では有意の相関はなかつた。

以上の成績より以下の結論を得た。実験的小腸切除による吸収不良状態では、腸間膜静脈血セロトニン、ヒスタミンの産生は障害されないが、粘膜内セロトニン、ヒスタミンには代謝異常がおこる。また、この両アミンが腸管運動に強く関与していることを観察した。

文 献

- 1) 村田敏郎：活性アミンの代謝と生物学的意義(総論的)。代謝, 3: 698, 1966. —2) Erspamer, V. and Assero, B.: Identification of enteramin, specific

- hormone of enterochromaffin cell system, a 5-hydroxytryptamin. Nature (London), 169: 800, 1952. —3) Masson, P.: The significance of the muscular stroma of argentaffine tumors (carcinoidosis). Amer. J. Path., 6: 466, 1930. —4) Haverback, B.J., Hogen, A.M., Moran, N.C. and Luther, L. T.: Effect of serotonin (5-hydroxytryptamine) and related compounds on gastric secretion and intestinal motility in the dog. Gastroenterology, 32: 1058, 1957. —5) Haverback, B.J. and Davidson, J.O.: Serotonin and the gastrointestinal tract. Gastroenterology, 36: 570, 1958. —6) Douglas, W.W., Feldberg, W., Paton, W.D.M. and Schachter, M.: Distribution of histamine and substance P in the wall of dog's digestive tract. J. Physiol., 115: 163, 1951. —7) Sommers, S.C.: Mast cells and paneth cells in ulcerative colitis. Discussion of paper presented by Dr. Sommers. Gastroenterology, 51: 848, 1966. —8) Feldberg, W. and Smith, A.N.: Release of histamine by tryptamine and 5-hydroxytryptamine. Brit. J. Pharmacol., 8: 406, 1953. —9) Ascroft, G.W. and Crawford, T.B.B.: Estimation of 5-hydroxytryptamine in the human blood. Clinica Chimica Acta, 9: 364, 1964. —10) Weissbach, H., Waalkes, T.P. and Udenfriend, S.: A simplified method for measuring serotonin in tissue; simultaneous assay of both serotonin and histamine. J. Biol. Chem., 230: 865, 1957. —11) Shore, P.A., Barkhalter, A. and Cohn, V.H.: A method for the fluorometric assay of histamine in tissue. J. Pharmacol. Exp. Ther., 127: 182, 1959. —12) Feldberg, W. and Toh, C.C.: Distribution of 5-hydroxytryptamine in the wall of the digestive tract. J. Physiol., 119: 352, 1953. —13) Bülbring, E. and Lin, R.C.Y.: The action of 5-hydroxytryptamine (5HT) on peristalsis. J. Physiol., 138: 121, 1967. —14) Silva, M.R. E., Valle, J.R. and Picarelli, Z.P.: A pharmacological analysis of the mode of action of serotonin (5-hydroxytryptamine) upon the guinea-pig ileum. Brit. J. Pharmacol., 8: 378, 1956. —15) Hedrix, T.R., Atkinson, M., Clifton, J.A. and Ingelfinger, F.J.: The effect of 5-HT on intestinal motor function in man. Amer. J. Med., 23: 886, 1957. —16) Gershon, M.D.: Serotonin and the motility of gastrointestinal tract. Gastroenterology, 54: 453, 1968. —17) 小野慶一, 他: 広範囲小腸切除の大腸運動機能におよぼす影響, 日本平滑筋学会雑誌, 3: 114, 1967. —18) Feldberg, W. and Harris, G.W.: Distribution of histamine in the mucosa of the gastrointestinal tract of the dog. J. Physiol., 120: 352, 1953. —19) Pernow, B. and Waldenström, J.: Determination of 5-hydroxytryptamine, 5-hydroxyindole acetic acid and histamine in thirty three cases of carcinoid tumor. Amer. J. Med., 23: 16, 1957. —20) 大内清太, 他: 平滑筋々電図の基礎と臨床, 金原出版株式会社, 東京, 1966.