

# Cholecystokinin, Secretin と十二指腸内の脂肪の 生物学的作用に関する検討 —とくに Enterogastrone との関連において—

東京大学第1外科

山 岸 健 男

## BIOLOGICAL ACTIONS OF CHOLECYSTOKININ, SECRETIN AND INTRADUODENAL FAT —WITH SPECIAL REFERENCE TO ENTEROGASTRONE RELEASED BY FAT—

Takeo Yamagishi, M.D.

1st Department of Surgery, University of Tokyo

胃瘻と膵瘻を作製したイヌを用いて、20% cholecystokinin (CCK), pure secretin および十二指腸内のオレイン酸の示す膵重炭酸分泌・蛋白分泌・胃酸分泌・胃排出抑制作用を比較検討したが、十二指腸内の脂肪の示すこれらの生物学的作用はいずれも CCK と少量の secretin の共働作用によるものとして説明することができた。一方、これらのイヌにおいて、十二指腸内にオレイン酸を注入すると pentagastrin 刺激胃酸分泌反応は有意に抑制されたが、histamine dihydrochloride 刺激胃酸分泌反応は全く抑制されなかった。これらの結果は、十二指腸内の脂肪による enterogastrone 様の作用の発現に CCK と secretin が関与している可能性を強く示唆するものであった。

索引用語：20% pure cholecystokinin, pure secretin, オレイン酸, enterogastrone

### 1. はじめに

Ewald & Boas が食餌中の脂肪がヒトの胃酸分泌および胃排出を抑制することを始めて記載したのは1886年のことであったが<sup>1)</sup>、その後1920年代に、Farrell & Ivy, Feng らは脂肪によって遊離され、そして胃運動ならびに胃酸分泌を抑制する小腸由来のホルモンの存在を示唆し<sup>2)3)</sup>、これは Kosaka & Lim によって enterogastrone と名づけられた<sup>4)</sup>。しかし、その後数十年を経過した現在においても、enterogastrone の正確な性状はいまだに不明であり、この“ホルモン”が単一の物質なのかあるいは複数の物質なのかという問題さえも解明されていない。

上部小腸内の脂肪は胆嚢を収縮させるが、これは cholecystokinin (CCK) を介しての作用であると考えられている<sup>5)6)</sup>。脂肪はまた高濃度では secretin のそれに

似た膵外分泌刺激作用を示す<sup>7)</sup>。しかし、これらの2つの消化管ホルモンが上部小腸内の脂肪によって遊離されることを示す直接の証拠はまだ得られていない。一方、主としてイヌを用いた実験で、外因性に投与された CCK と secretin は、上部小腸内の脂肪と同様に gastrin で刺激された胃酸分泌反応を抑制し<sup>8)9)10)</sup>、さらに胃排出を遅らせるという enterogastrone 様の作用を示すことが知られており<sup>11)</sup>、従って、CCK あるいは secretin と脂肪によって遊離される enterogastrone との関係は、これまでに多くの研究者の関心の的となってきたが、すでに述べたように、まだはっきりとした結論を出す段階にはいたっていない。

本論文において、著者は現在世界各地の研究室で数多く使用されている Karolinska Institutet の20% CCK と pure porcine secretin のもつ膵重炭酸・蛋白分泌作

用、胃酸分泌作用、胃排出抑制作用などの生物学的作用と十二指腸内に投与したオレイン酸によるそれとを比較検討して、十二指腸内の脂肪の示す生物学的作用がCCKとsecretinの共働作用によって説明されることをまず明らかにし、ついで、小腸ホルモンCCK, secretinとenterogastroneとの関係について考察を加えた。

## 2. 方法

胃瘻と膵瘻を作製した雑種成犬(18~22kg)3頭を用いて実験を行った。膵瘻作製に際してはHerrera法の変法を用いた<sup>12)</sup>。副膵管は結紮、切断した。これらの手術操作後、少なくとも3週間以上の回復期間をおいた後に実験を開始した。テストの前18時間は絶食とし、また各テスト間の間隔は48時間以上とした。

(1) secretinとCCKの静脈内注入およびオレイン酸の十二指腸内注入に対する膵外分泌反応と胃酸分泌反応。

secretinとCCKを用いた実験においては、まず、基礎分泌を知るために注入ポンプ(Harvard)によって0.15M NaClを一定速度(28ml/時)で静脈内に注入した。20分後にsecretinあるいはCCKが注入液に加えられた。secretinおよびCCKとしてはGastrointestinal Hormone Research Unit, Karolinska Institutet, Swedenのpure natural porcine secretin(secretin)と20% pure porcine cholecystokinin(20% CCK)を用いた。secretinは0.25から4.0unit/kg/時まで、20% CCKは1.0から16.0Ivy·dog·unit (IVU)/kg/時まで投与量を段階的に倍増した。各量の投与時間は30分であった。

オレイン酸(C<sub>17</sub>H<sub>33</sub>COOH)についての実験に際しては、まず、注入ポンプを用いて膵カニューレの腸脚を通じて十二指腸内に0.15M NaClを1.2ml/時の速度で持続注入して基礎分泌を20分間観察した。次いで、0.15M NaClをオレイン酸に変え、注入速度を30分毎に1.2から24ml/時へと段階的に倍増した。

膵液は膵瘻から10分分画で連続的に採取した。各分画の量mlを測定し、また各分画の0.5mlに0.1N HCl, 1.0mlを加え、加熱後、残存した酸を0.1N NaOHで自動滴定器とpHメーター(Autoburette, Radiometer, Copenhagen)を用いてpH 7.0まで滴定して重炭酸の濃度を測定した。総蛋白濃度はBeckman DB分光光度計を用いて280nmでの吸光度から測定した。標準液としては牛血清アルブミンを用いた。胃液も同様に胃瘻から採取した。その酸度は各分画の0.5mlを0.1N NaOHによってpH 7.0まで滴定することによって測定した。

投与量-反応曲線を作製するに際して、各投与量に対する3分画(10分分画)中の後の2分画の膵重炭酸分泌量(μEq/10分)、蛋白分泌量(mg/10分)あるいは酸分泌量(μEq/10分)の平均値をその投与量に対する反応とした。

(2) secretinとCCKの静脈内注入およびオレイン酸の十二指腸内注入による胃排出抑制反応。

胃排出速度の測定にはphenol red(60mg/l)を含む生理食塩水300mlを胃瘻より胃内に注入した後に胃瘻を閉じ、ついで10分後に胃瘻を開放して胃内に残存する溶液を回収する方法<sup>13)</sup>を用いた。まず、対照として0.15M NaClを静脈内に持続注入(28ml/時)した時の胃排出を観察し、ひき続いてsecretin(1.0, 2.0, 4.0または8.0unit/kg/時)あるいは20% CCK(2.0, 4.0, 8.0または16.0IVU/kg/時)の静脈内持続注入時の胃排出を観察した。各テストにつき上記の投与量のうちどれか1つが投与された。この場合、secretinあるいはCCKの静脈内注入開始20分後に生理食塩水を胃瘻より胃内に注入し、これらの試薬の静脈内注入はその10分後に胃内容液を回収する時まで続けた。

オレイン酸を用いた実験に際しては、まず、対照として0.15M NaCl(1.2ml/時)が、ひき続いて、オレイン酸(1.2, 2.3, 5.0または12ml/時)が十二指腸内に持続注入された。生理食塩水の胃内注入はオレイン酸の十二指腸内注入開始30分後に行った。

胃内容排出速度は、回収された胃内容液の量mlと分光光度計(Coleman 2~60)によって測定された胃内注入液および回収液のphenol redの濃度から計算した<sup>13)</sup>。

なお、この胃排出についての実験において膵カニューレは開放された。

投与量-反応曲線では、ある量のsecretin, CCKあるいはオレイン酸を投与した時に、胃排出速度が各々の対照の胃排出速度と比較して抑制された割合(抑制率: % Inhibition)を、各ペプチドあるいはオレイン酸のその時の投与量に対してプロットした。

以上の(1), (2)の実験結果を用いて、各反応のCMR(Calculated Maximal Response)とD<sub>50</sub>(最大反応の50%の反応を生ずるために要する試薬の量)を次式をもとにして算出した<sup>14)</sup>。

$$R = \text{CMR} - [D_{50} (R/D)]$$

D: 投与量

R: 反応

(3) pentagastrinおよびhistamine刺激による胃酸

図1 pure secretin と20% CCK の静脈内注入およびオレイン酸の十二指腸内注入による膵重炭酸分泌の投与量-反応曲線。なお、以下の図において、グラフ上の各点は3頭のイヌの各々に対して行われた2回の実験の結果の平均値(±S.E.)を表わしている(n=6)。B=Basal

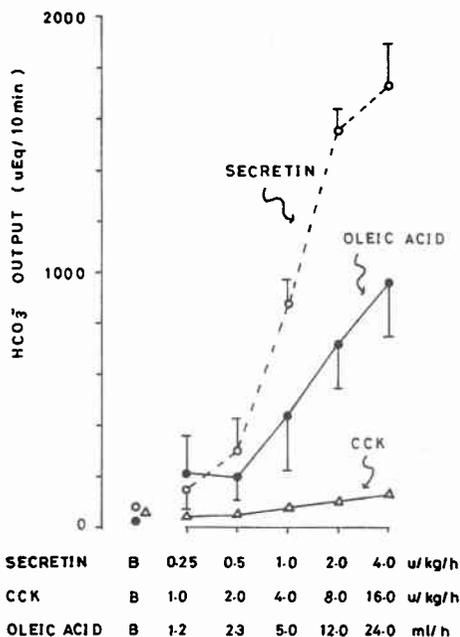


表1 Pure secretin 20% CCK およびオレイン酸に対する膵重炭酸分泌反応, 膵蛋白分泌反応, 胃排出抑制反応(%Inhibition)のD<sub>50</sub>およびCMR

Bicarbonate		
	D 50	CMR (μEq/10 min)
Secretin	1.58 u/kg/h	2496
20% CCK	4.34 u/kg/h	148
Oleic acid	14.8 ml/h	1570
Protein		
	D 50	CMR (mg/10 min)
Secretin	0.10 u/kg/h	207
20% CCK	1.85 u/kg/h	262
Oleic acid	6.91 ml/h	629
Gastric emptying (% inhibition)		
	D 50	CMR (%)
Secretin	3.75 u/kg/h	54
20% CCK	4.53 u/kg/h	90
Oleic acid	0.96 ml/h	84

分泌反応とオレイン酸の十二指腸内持続注入。

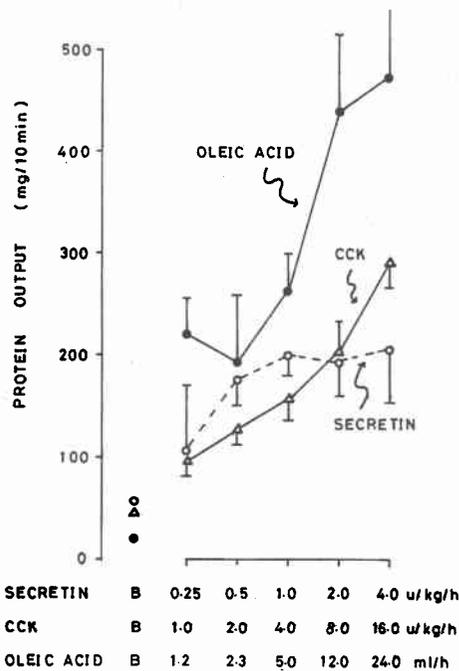
pentagastrin (Peptavlon, Ayerst, Montreal) 2μg/kg/時あるいは histamine dihydrochloride 40μg/kg/時刺激による胃酸分泌反応におよぼす十二指腸内オレイン酸の影響を観察した。オレイン酸の十二指腸内注入(12ml/時)は pentagastrin あるいは histamine dihydrochloride の静脈内投与と同時に開始し、これはその後2時間にわたって実験終了まで続けられた。なお、オレイン酸のこの量は膵重炭酸分泌に対する D<sub>50</sub>であり、また、蛋白分泌に対する 2D<sub>50</sub>であった。対照としては 0.15M NaCl (12ml/時)を十二指腸内に注入した。胃液は10分分画で胃瘻より連続的に2時間にわたって採取し、その酸分泌量(μEq/10分)を測定した。

3. 成績

(1) secretin, CCK およびオレイン酸に対する膵外分泌反応, 胃酸分泌反応, 胃排出抑制反応の投与量-反応曲線。

膵重炭酸分泌反応: secretin とオレイン酸は投与量に比例した膵重炭酸分泌反応の増加をもたらしたが(図1), secretin に対する反応 (CMR=2496μEq/10分)は

図2 pure secretin と20% CCK の静脈内注入およびオレイン酸の十二指腸内注入による膵蛋白分泌の投与量-反応曲線。



オレイン酸に対するそれ (CMR=1570 $\mu$ Eq/10分) よりも著明に大きかった (表1). 20% CCK に対する重炭酸分泌反応はきわめて軽度であり, その CMR は148  $\mu$ Eq/10分であった.

膵蛋白分泌反応: いずれの刺激物質も投与量に相関した蛋白分泌量の増加を生じた (図2). このうちオレイン酸は最も強力であり, その CMR は20% CCK に対するそれよりも2.4倍も大きかった (表1).

胃酸分泌反応: 20% CCK は少量では胃酸分泌を刺激し, 4.0IVU/kg/時で最大の刺激効果が得られた (図3). この時の分泌反応 (820 $\mu$ Eq/10分) は pentagastrin に対する最大分泌反応の約20%の値であった. しかし, 投与量をそれ以上増すと胃酸分泌反応は逆に減少した. 一方, secretin とオレイン酸には胃酸分泌刺激作用は全く認められなかった.

胃排出の抑制: 20% CCK とオレイン酸はともに胃排出を強力に抑制し (図4), 両者の CMR はほぼ等しい値を示した (20% CCK: 90%, オレイン酸: 84%) (表1). しかし, それぞれの示す膵蛋白分泌作用と比較した場合, オレイン酸においては胃排出抑制に対する  $D_{50}$  は膵蛋白分泌に対するそれよりも著明に小さかったのに

図3 pure secretin と20% CCK の静脈内注入およびオレイン酸の十二指腸内注入による胃酸分泌の投与量-反応曲線

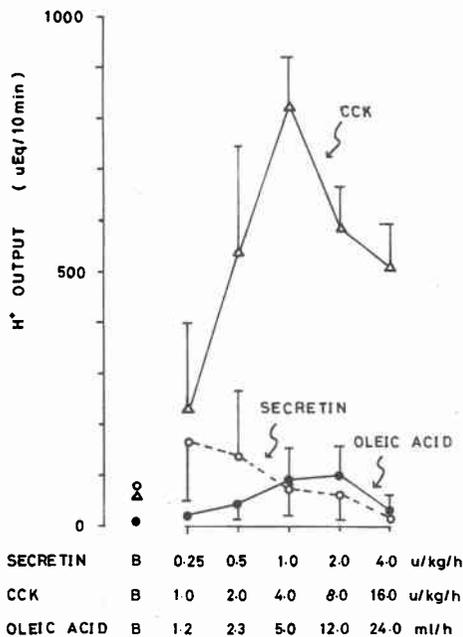


図4 pure secretin と20% CCK の静脈内注入およびオレイン酸の十二指腸内注入による液体の胃排出抑制 (% Inhibition) の投与量-反応曲線

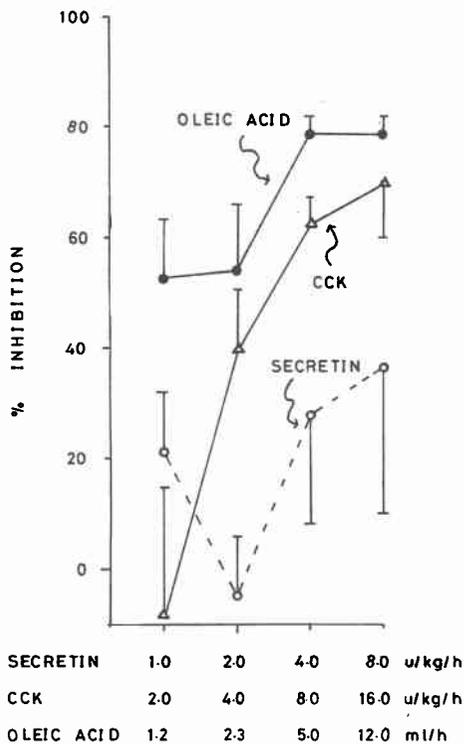
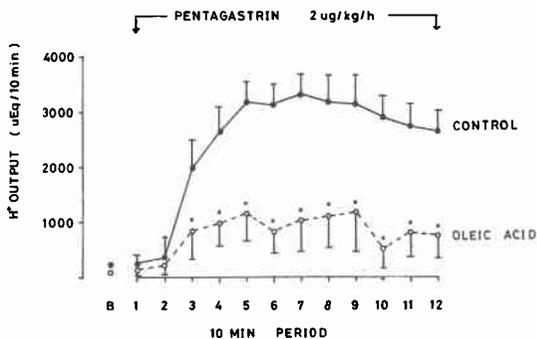
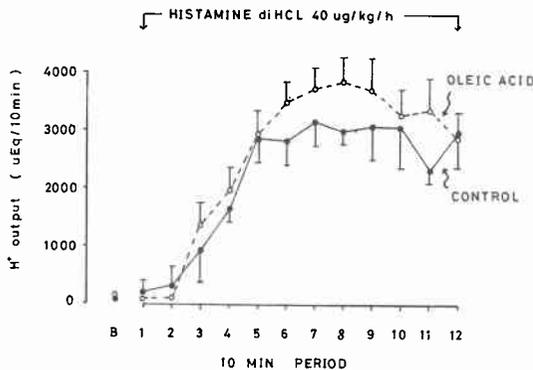


図5 オレイン酸の十二指腸内注入が penta gastrin 刺激による胃酸分泌反応におよぼす影響. ×印は対照 (0.15-M NaCl の十二指腸内注入) に比べて胃酸分泌反応が統計学的に有意に減少したことを示している (p<0.01, Student's t-test)



対して, 20% CCK においては前者に対する  $D_{50}$  は後者に対するその2.4倍も高値を示した. これらに比し, secretin の胃排出抑制作用は小さく, 事実, 実験に用いられた3頭のイヌのうちの1頭では8unit/kg/時を投与し

図6 オレイン酸の十二指腸内注入が histamine dihydrochloride 刺激による胃酸分泌反応におよぼす影響



ても胃排出の抑制は認められなかった。

(2) pentagastrin および histamine 刺激胃酸分泌反応におよぼすオレイン酸の影響。

pentagastrin 2 $\mu$ g/kg/時に対する胃酸分泌反応はオレイン酸の十二指腸内注入によって有意に抑制された(図5)。一方, histamine dihydrochloride 40 $\mu$ g/kg/時に対する胃酸分泌反応はオレイン酸によって抑制されず, 逆に, 有意ではないが軽度の分泌増加傾向が認められた(図6)。

#### 4. 考 察

小腸由来のホルモンとしてその生理的意義が広く認められてきた secretin と CCK が脂肪によって小腸粘膜から遊離されるか否かに関して, これまでに主として Bioassay 法を利用して数多くの研究が行われてきた。すなわち, 小腸内の脂肪はその強力な胆嚢収縮作用の故に CCK を遊離すると考えられ<sup>5)16)</sup>, また, その膵外分泌刺激作用についての検討から CCK と secretin の両者を遊離することが示唆された<sup>15)</sup>。一方, 最近の radio-immunoassay 法における進歩は血中の secretin 値を免疫反応的に測定することを可能にしたが, 小腸内に脂肪を投与することによって血中 secretin 値が上昇したという報告はまだみられていない<sup>16)17)</sup>。しかし, CCK と secretin の間の強力な potentiation を考えるならば<sup>15)18)</sup>, 小腸内に脂肪を投与した時にみられるいろいろな生物学的反応の作用機序の上で, 現在の assay 法では測定不能な微量の secretin が何らかの役割を果している可能性を否定するのはなお時期尚早であると考えられる<sup>19)</sup>。

本研究において, オレイン酸は投与量に相関した著明な膵重炭酸分泌を生じた。その CMR は secretin 刺激

によるその約60%であった。これに対して, 20% CCK はごく軽度の重炭酸分泌刺激効果しか示さなかった。これらの事実はオレイン酸は膵重炭酸分泌に関しては secretin 様の作用をもっていることを示している。

一方, オレイン酸は20% CCK に比しはるかに強力に膵蛋白分泌を刺激した。先に, Debas らは pure CCK はオレイン酸ナトリウムよりも膵蛋白分泌作用が大きいことを示し, オレイン酸ナトリウムは蛋白分泌の最大反応を生じさせるために必要な量の CCK を腸粘膜から遊離させることができないか, あるいは小腸には最大反応に必要な量の CCK が少なくとも遊離可能なかたちでは存在していないのではないかと述べている<sup>20)</sup>。彼らはまた, pure CCK と20% CCK を比較して, これらは膵蛋白分泌に関してはほぼ等しい刺激能をもっていることを観察した。本研究における20% CCK に対する CMR (=262mg/10分) は, 先の Debas らの研究で得られたそれ(=420mg/10分)の約60%であり, また, 本研究におけるオレイン酸の CMR (=629mg/10分) は先の研究のオレイン酸ナトリウムの CMR (=310mg/10分)のほぼ2倍の値であった。このオレイン酸に対する CMR は先の研究における pure CCK に対する CMR (=510mg/10分)よりも高値であった。このようなオレイン酸の強力な膵蛋白分泌能は CCK あるいは secretin 単独では説明することができないが, CCK と secretin あるいは secretin 様物質との間の synergism を想定すれば説明が可能である。

20% CCK は小量では弱い胃酸分泌刺激効果を示したが, 大量投与の時にはこの効果は消失した。これは CCK がイヌの胃酸分泌の partial agonist であることを示唆している。オレイン酸は胃酸分泌を全く刺激しなかった。secretin は膵外分泌刺激に要する量よりもはるかに小量で gastrin に対する Heidenhain pouch からの酸分泌を抑制することが知られており<sup>21)</sup>, 従って, オレイン酸を十二指腸内に投与した時に腸粘膜から CCK と小量の secretin が遊離され, この小量の secretin が CCK の胃酸分泌刺激作用を抑制してしまったという可能性は十分に考えられる。

胃排出速度はオレイン酸の十二指腸内注入によって著明に抑制され, その最小量(1.2ml/時)の投与でさえも50%以上の抑制を生じた。20% CCK も胃排出の効果的な抑制物質であり, その CMR はオレイン酸に対するそれとほぼ同値を示した。しかし, この場合の  $D_{50}$  は膵蛋白分泌刺激に対する  $D_{50}$  の2.4倍であり, この点

を考慮するとオレイン酸の方が CCK よりもより強力な胃排出抑制作用をもっていると考えられることができる。この両者に比し、secretin の胃排出抑制作用は小さかったが、これは、この作用が十分に発揮されるためには生理的と考えられるよりも大量の secretin の投与が必要であるという Hubel らの見解<sup>22)</sup>を支持するものであった。

以上の所見は、十二指腸内の脂肪の膵外分泌作用、胃酸分泌作用、胃排出抑制作用はいずれも大量の CCK と比較的少量の secretin の共働作用によって説明できることを示すものである。しかし、この場合、CCK, secretin 以外にも VIP などの小腸ペプチドがここで問題にしているような生物学的作用を示すことが知られている。十二指腸内の脂肪に対するこれらの反応に神経系がどのように関与しているか不明である。また、CCK, secretin は最も生理的なルートであると考えられる門脈から投与されていないなど幾つかの問題点があり、ここで行なったような bioassay 法だけで上部小腸内の脂肪によって遊離されるホルモンと CCK あるいは、secretin との関連について最終的な結論を下すことは不可能なことではもちろんである。

CCK あるいは secretin は小腸内の脂肪によって遊離される enterogastrone であるという考えを否定する一つの重要な根拠として、小腸内の脂肪は histamine および gastrin 刺激胃酸分泌をとともに抑制するが<sup>23)~26)</sup>、CCK および secretin は gastrin 刺激胃酸分泌しか抑制しないということが従来から指摘されてきた<sup>9) 23) 27)</sup>。しかし、この問題については、必ずしも諸家の意見が一致しているわけではなく、例えば、Gregory あるいは Debas らは Fundic pouch 犬あるいは Heidenhain pouch 犬を用いた実験で、上部小腸内の脂肪は gastrin 刺激胃酸分泌しか抑制せず、histamine 刺激による胃酸分泌に対しては CCK や secretin と同様に抑制作用を示さなかったことを観察している<sup>28) 29)</sup>。本研究においても、十二指腸内のオレイン酸は pentagastrin 刺激による胃瘻からの酸分泌を有意に抑制したが、histamine 刺激胃酸分泌は逆に軽度増加する傾向を示した。この現象は、オレイン酸によって腸粘膜から遊離した CCK が、胃酸分泌の partial agonist として histamine の胃酸分泌刺激作用を増強したものと考えれば説明することができる。なお、Stening らはイヌに CCK を静注すると histamine の submaximal の投与量に対する胃酸分泌反応が増加したことを報告している<sup>27)</sup>。

gastrin 刺激分泌の CCK による抑制に関して、最近、

Corazziari らは95% pure CCK を用いた実験を行っているが、ヒトおよびイヌにおいて有意の酸分泌抑制を得るためには、膵外分泌反応をおこさせるために必要な投与量よりも大量の CCK を要することを観察し、CCK は胃酸分泌の抑制物質として、少なくとも単独では生理的に余り重要なものではないであろうと結論している<sup>30)</sup>。

本研究では CCK あるいは secretin の胃酸分泌抑制作用とオレイン酸のそれとの比較は行っていない。この問題を解明するためには、やはりより鋭敏な radioimmunoassay 法を開発して、小腸内に脂肪を投与した時の CCK および secretin の血中レベルを正確に知ることがまず第一に必要であり、もし、この場合に血中濃度の上昇がみられたならば、次に、これと同じ血中濃度を生ずるような量の pure CCK と secretin を外因性に投与し、その時の胃酸分泌抑制効果と脂肪投与時のそれとを比較検討することになるが、これはなお将来に残された研究課題である。少なくとも現段階においては、上部小腸内の脂肪の示す enterogastrone 様の作用は単一の物質によるものではなく、CCK と secretin をはじめとするいろいろなホルモン様物質—GIP, VIP など—の綜合作用によって生ずるものと考えられるものももっとも妥当なところであろう。

## 文 献

- 1) Ewald, C.A. and Boas, J.: Virchows Arch 104: 271, 1886. Quoted by Gregory R.A.: secretory mechanisms of the gastrointestinal tract. London, Edward Arnold Ltd. 1962, p. 118.
- 2) Farrel, J.I. and Ivy, A.C.: Studies on the motility of the transplanted gastric pouch. Amer. J. Physiol., 76: 227—228, 1926.
- 3) Feng, T.P., Hon, H.C. and Lim, R.K.S.: On the mechanisms of the inhibition of gastric secretion by fat. Clin. J. Physiol., 3: 371—378, 1929.
- 4) Kosaka, T. and Lim, R.K.S.: Demonstration of the humoral agent in fat inhibition of gastric secretion. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 27: 890—891, 1930.
- 5) Ivy, A.C.: Physiology of the gall bladder. Physiol. Rev., 14: 1—102, 1934.
- 6) Snape, W.J.: Studies on the gall bladder contraction in unanesthetized dogs before and after vagotomy. Gastroenterology, 10: 129—134, 1948.
- 7) Meyer, J.H. and Jones, R.S.: Canine pancrea-

- tic responses to intestinally perfused fat and products of fat digestion. *Amer. J. Physiol.*, **226**: 1178—1187, 1974.
- 8) Wormsly, K.G. and Grossman, M.I.: Inhibition of gastric acid secretion by secretin and by endogenous acid in the duodenum. *Gastroenterology*, **47**: 72—81, 1964.
  - 9) Johnson, L.R. and Grossman, M.I.: Analysis of inhibition of acid secretion by cholecystokinin in dogs. *Amer. J. Physiol.*, **218**: 550—554, 1970.
  - 10) Vagne, M., Stening, G.F., Brooks, F.P., et al.: Synthetic secretin: Comparison with natural secretin for potency and spectrum of physiological actions. *Gastroenterology*, **55**: 260—267, 1968.
  - 11) 山岸健男, Debase H.Tr.: 腸ホルモンによる胃排出の調節. *医学のあゆみ*, **107**: 615—621, 1978.
  - 12) Debas, H.T. and Yamagishi, T.: Evidence for pyloropancreatic reflex for pancreatic exocrine secretion. *Amer. J. Physiol.*, **234**: E468—E471, 1978.
  - 13) Yamagishi, T. and Debas, H.T.: Control of gastric emptying: Interaction of the vagus and pyloric antrum. *Ann. Surg.*, **187**: 91—94, 1978.
  - 14) Dowd, J.E. and Riggs, D.S.: A comparison of estimates of Michaelis-Menten kinetic constants from various linear transformations. *J. Biol. Chem.*, **240**: 863—869, 1965.
  - 15) Meyer, J.H.: Release of secretin and cholecystokinin. *Gastrointestinal Hormones*. Austin, University of Texas Press, 1975, p. 475—489, Ed. J.C. Thompson.
  - 16) Boden, G., Wilson, R.M., Essa-Koumar, N., et al.: Effects of a protein meal, intraduodenal HCL, and oleic acid on portal and peripheral venous secretin and on pancreatic bicarbonate secretion. *Gut.*, **19**: 277—283, 1978.
  - 17) Rayford, P.C., Konturek, S.J. and Thompson, J.C.: Effect of duodenal fat on plasma levels of gastrin and secretin and on gastric acid responses to gastric and intestinal meals in dogs. *Gastroenterology*, **75**: 773—777, 1978.
  - 18) Meyer, J.H., Spingola, L.J. and Grossman, M.I.: Endogenous cholecystokinin potentiates exogenous secretin on pancreas of dog. *Amer. J. Physiol.*, **225**: 742—747, 1971.
  - 19) Chey, W.Y.: Immunoreactive secretin and exocrine pancreatic secretion. *Gastroenterology*, **75**: 912—913, 1978.
  - 20) Debas, H.T. and Grossman, M.I.: Pure cholecystokinin: Pancreatic protein and bicarbonate response. *Digestion*, **9**: 469—481, 1973.
  - 21) Johnson, L.R. and Grossman, M.I.: Characteristics of inhibition of gastric secretion by secretin. *Amer. J. Physiol.*, **217**: 1401—1404, 1969.
  - 22) Hubel, K.A.: Secretin: A long progress note. *Gastroenterology*, **62**: 318—341, 1972.
  - 23) Johnson, L.R. and Grossman, M.I.: Effects of fat, secretin and cholecystokinin on histamine-stimulated gastric secretion. *Amer. J. Physiol.*, **216**: 1176—1179, 1969.
  - 24) Bibler, D.D. Jr., Harkins, H.N. and Nyhus, L.M.: Inhibition of exogenous gastrin-stimulated secretion by fat in the duodenum. *Rev. Surg. (Phila.)*, **22**: 455—461, 1965.
  - 25) Johnston, D. and Duthie, H.L.: Effect of fat in the duodenum on gastric acid secretion before and after vagotomy in man. *Scand. J. Gastroent.*, **4**: 561—567, 1969.
  - 26) Colin, W.O.W., Cockel, R. and Martin, J.R.C.: Inhibition of gastric secretion in man by intestinal fat infusion. *Gut.*, **10**: 135—142, 1969.
  - 27) Stening, G.F., Johnson, L.R. and Grossman, M.I.: Effect of cholecystokinin and caerulein on gastrin- and histamine-evoked gastric secretion. *Gastroenterology*, **57**: 44—50, 1969.
  - 28) Gregory, R.A.: Motor and secretory inhibition of duodenal origin in transplanted gastric pouches. *J. Physiol. (London)*, **132**: 67—68, 1956.
  - 29) Debas, H.T., Bedi, B.S., Gillespie, G., et al.: Mechanism by which fat in the upper small intestine inhibits gastric acid. *Gastroenterology*, **56**: 483—487, 1969.
  - 30) Corazziari, E., Solomon, T.E. and Grossman, M.I.: Effect of ninety-five percent pure cholecystokinin on gastrin-stimulated acid secretion in man and dog. *Gastroenterology*, **77**: 91—95, 1979.