

## 迷切後の母体の高ガストリン血症が胎子の胃発育に およぼす影響について

関西医科大学外科

中根 恭司    三宅 彰    友田 和彦  
高田 秀穂    土井 康生    日置紘士郎  
山本 政勝

大阪大学蛋白質研究所

藤 井 節 郎

### EFFECTS OF MATERNAL HYPERGASTRINEMIA AFTER VAGOTOMY ON FETAL STOMACH DEVELOPMENT IN RATS

Yasushi NAKANE, Akira MIYAKE, Kazuhiko TOMODA, Hideho TAKADA,  
Yasuo DOI, Koshiro HIOKI, and Masakatsu YAMAMOTO

Department of Surgery, Kansai Medical University

Setsuro FUJII

Institute for Protein Research, Osaka University

迷切後の母体の高ガストリン血症が、胎子の胃発育に対してどのような影響をおよぼすか、さらに、ガストリンの胎盤通過性についても検討を加えた。胃重量、胃重量体重比および胃組織内 DNA, RNA content, dTMP kinase 活性では、control 群に較べて迷切群の新生仔に増加傾向を認めた。しかし、組織学的には著明な差はみられなかった。胎子血清ガストリン値に関しては、分娩4日前では両群とも母体より明らかに低値を示したが、一部胎盤を通過しているものと考えられ、迷切群の胎子で高値を示した。一方、分娩1日前および直後では両群とも通過していないものと思われた。また母体の高ガストリン血症は、胎子の G-cell の発育に抑制的に働いている可能性も示唆された。

索引用語：迷走神経切離術、高ガストリン血症、胎盤通過、増殖作用、胎子胃発育

#### はじめに

近年消化管ホルモンの測定に Radioimmunoassay が確立されて以来、ホルモンの分泌調節および生理作用の解明は画期的な進歩をとげている<sup>1)2)</sup>。中でもガストリンは Edkins<sup>3)</sup>以来胃分泌刺激物質として古くから知られてきたが、最近ガストリンの消化管粘膜に対する trophic action (増殖作用) が注目されて以来今日まで多くの報告がみられる。これらガストリンの trophic action に関する研究対象は、いずれもすでに完成された消化管の粘膜についてのものであり、未発達すなわち胎児の消化管の発生および発育に対して、どのような影響をおよぼす

かについての報告はきわめて少ない。またガストリンの胎盤通過性に関しても、通過するという報告と通過しないという報告とがありまだ一定していない。

Dodge ら<sup>4)</sup>は妊娠犬に Pentagastrin を投与することにより、その新生仔に幽門筋の肥厚を認め、また杉山ら<sup>5)</sup>は妊娠マウスに人合成ガストリンの投与で、その新生仔の胃に重量および大きさの増加を認めている。これらの実験結果より、彼らはガストリンは胎盤を通過し胎子の胃に対し trophic に作用しているものと考えている。しかしながらこれらはいずれも外因性ガストリンで、しかもかなり大量投与で得られた成績である。

消化性潰瘍の手術術式として、最近迷走神経切離術（以下迷切術と略す）が広く普及し始めているが、この術後に高ガストリン血症が生じることは周知の事実である。そこでわれわれは母体に予め迷切術を施し、術後に生理的に増加する内因性ガストリンが胎子の胃発育に対してどのような影響をおよぼすかについて検討を加え、同時に胎盤通過性の有無についても検討を加えたので報告する。

#### 実験材料および方法

実験動物として Wistar 系雌ラット（体重 160~180g）を使用し、無処置群を Control 群とし、迷切群の作成には一夜絶食ののち、エーテル麻酔下で開腹し、左右迷走神経の主幹が胃に入る部位より約 1cm 上方で迷走神経を切離し同時に幽門形成術も施行した。右迷走神経は噴門近くでは左胃動静脈と近接して走行するため分離が困難である。このため右幹迷切ではこの血管とともに結紮離断した。術後の血清ガストリン値および胃液 pH の測定は、一夜絶食ののちエーテル麻酔下にて開腹の上、下大静脈より採血し同時に胃液を採取し、それぞれ CIS gastrin kit および pH paper で一週ごと 7 週目まで測定を行った。食餌摂取後の血清ガストリン値の測定は、24 時間絶食ののちラット固型飼料（日本クレア株式会社製）を与え、食後 15, 30, 60, 分後に同様の方法にて採血し測定した。

術後、体重増加が認められ手術侵襲がなくなったと思われる術後 3 週間目（体重 220~250g）に交尾せしめた。妊娠の判定には腔 smear を採取の上、精子が発情期に混じているものを妊娠第 1 日目とした。

次に新生子の発育状態を検討する目的で分娩直後の産仔数、体重、胃重量、胃重量体重比および胃組織内 DNA, RNA content, Thymidine kinase (dThd kinase), Thymidine monophosphate kinase (dTMP kinase) 活性を測定した。胃重量の測定は胃内容物を除去したのち、ろ紙で軽く拭きとり Torsion-Balance で測定を行った。胃組織内 DNA, RNA content および dThd kinase, dTMP kinase 活性の測定には腺胃（全層）を用い、重量が微量のため同胞の胃をプールし測定まで  $-20^{\circ}\text{C}$  に凍結保存した。

組織学的な検討として、分娩直後の胃をとり出し 10% ホルマリン液で固定後、大弯側で切開し腺胃体部を H & E, PAS, Azan, 渡銀染色を施して比較検討した。

#### i) 血清ガストリン値測定法

血清ガストリン値の測定には、一抗体法である CIS

(CEA-IRE-SORIN) Radioimmunoassay Kit を使用し二重測定を行った。

#### ii) DNA, RNA content 測定法

$-20^{\circ}\text{C}$  で凍結保存した腺胃組織に PBS (pH 7.4) を加え 10% ホモジナイズ液とした後、Schneider 法<sup>6)</sup> に準じて酸不溶性物質を抽出後、DNA はジフェニルアミン法<sup>7)</sup>、RNA はオルシノール法で測定した。

#### iii) dThd kinase および dTMP kinase 活性測定法

50mM Tris-HCl (pH 8.0), 25mM KCl, 5mM MgCl<sub>2</sub>, 10mM Mercaptoethanol を含む緩衝液を加えて 10% ホモジナイズ液とし、10,5000×G 60 分間遠心後、上清を酵素液として使用した。

dThd kinase 活性は Bresnich ら<sup>8)</sup> の方法により  $[2-^{14}\text{C}]$  dThd を基質とし、生成された  $[2-^{14}\text{C}]$  リン酸化合物を DEAE cellulose 紙で分離する方法によって測定した。反応系の組成は 50mM Tris-HCl (pH 8.0), 5mM MgCl<sub>2</sub>, 5mM ATP, 6mM  $\alpha$ -グリセロリン酸, 50mM  $[2-^{14}\text{C}]$  dThd (300,000cpm) および酵素液を加えて最終容量 250 $\mu$ l とし、 $37^{\circ}\text{C}$  30 分間反応後、 $100^{\circ}\text{C}$  3 分間で反応を停止させ 3,000rpm 5 分間遠心の後、その上清を DEAE cellulose 紙 (3cm×3cm) にしみ込ませ、次に 1mM ギ酸アンモニウム液で未反応の  $[2-^{14}\text{C}]$  dThd を洗いおとし乾燥させ、DEAE 紙に残った反応生成物をトルエン系シンチレーターでその放射活性を測定した。

dTMP kinase 活性は、反応系の組成として 50mM Tris-HCl (pH 8.0), 10mM MgCl<sub>2</sub>, 5mM ATP, 10mM NaF, 40 $\mu$ M  $[2-^{14}\text{C}]$  dTMP (0.05 $\mu$ ci/tube), および酵素液を加え最終容量 250 $\mu$ l にし、その後の操作は 1mM ギ酸アンモニウム液のかわりに 20mM HCl を用い、その他は上記同様に処理の上測定を行った。

次に母体ガストリンの胎盤通過性をしらべる目的で分娩 4 日前、1 日前の胎子をエーテル麻酔下に帝王切開にてとり出し、頸動静脈を切開後採血した。同時に母体は下大静脈より採血し、それぞれ血清ガストリン値を測定した。更に分娩直後、3 日目、7 日目の新生子についても同様に採血、測定したが、3 日目、7 日目の新生子は一夜絶食の上採血した。なお、これら胎子および新生子の採血量は微量のため同胞の血清をプールの上測定した。

#### 実験結果

迷切術後 1~7 週目までの空腹時血清ガストリン値を Control 群 (n=7) と比較すると、図 1 の如く迷切群 (n=7) に 2~2.5 倍の高値を示し、胃液 pH でも迷切群

図1 Serum gastrin levels and gastric pH after vagotomy and pyloroplasty

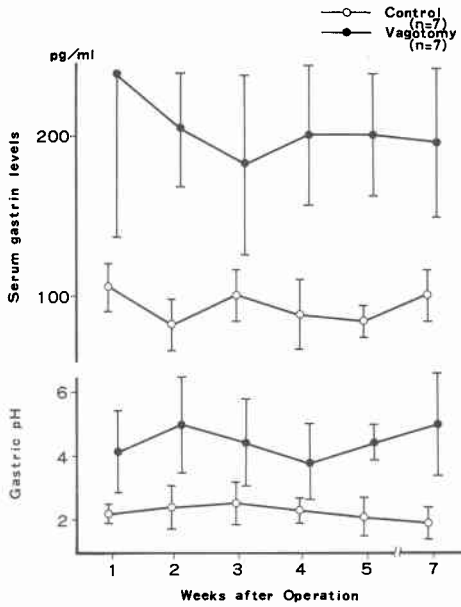
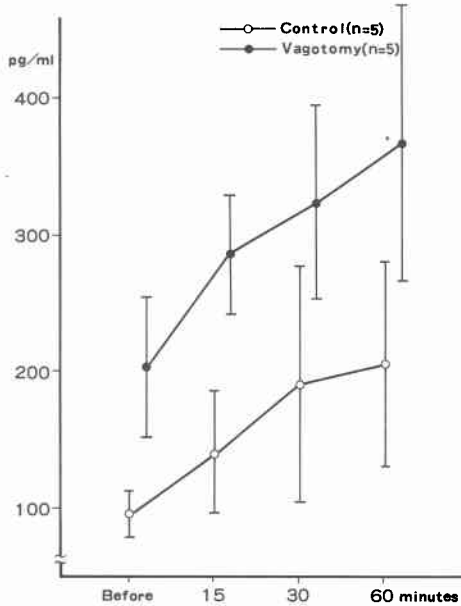


図2 Serum gastrin levels after feeding



に高値を示した。食餌負荷後の血清ガストリン値の変動は両群 (n=5) とも上昇しているが、迷切群に著明な上昇を認めた (図2)。つぎに迷切後の体重増加曲線を見ると、術後2週目で Control 群との間に有意の低下

図3 Body weight gains after vagotomy and pyloroplasty

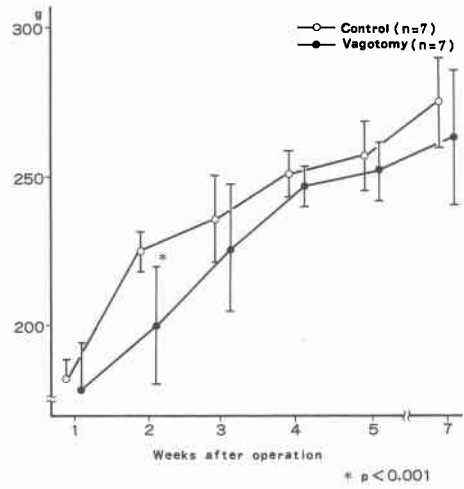


表1 分娩時の産仔数、体重、胃重量、胃重量/体重比

	産仔数	体重 (g)	胃重量 (mg)	胃重量/体重 (×10 <sup>4</sup> )
Control (n=88)	11.0±1.5	6.3±0.6	30.4±3.5	49.6±5.4
Vagotomy & pyloroplasty (n=86)	10.8±1.3	6.6±0.7 <sup>a</sup>	33.8±2.3 <sup>b</sup>	52.0±5.0 <sup>b</sup>

<sup>a</sup>: p < 0.01  
<sup>b</sup>: p < 0.001

傾向 (p < 0.001) を認めたが、その後は順調な体重増加傾向を示している (図3)。そこで術後3週目に妊娠させ、分娩直後の産仔数、体重、胃重量、胃重量/体重比について Control 群の新生仔 (n=88) と迷切群の新生仔 (n=86) とを比較検討すると、産仔数では、Control 群 11.0匹、迷切群 10.8匹と両群間に差はみられなかった。体重および胃重量では、それぞれ Control 群 6.3g、30.4 mg、迷切群 6.6g、33.8mg と迷切群に増加傾向がみられた。 (p < 0.01, p < 0.001) また胃組織が特異的に増加しているか否かを調べるため胃重量/体重比をとり比較すると、Control 群 49.6に対し迷切群 52.0で迷切群に増加傾向を認めた (p < 0.01) (表1)。

つぎに生化学的な細胞増殖の示標として、胃組織内 DNA, RNA content, 更に DNA 合成系酵素のうち細胞分裂と平行して上昇してくる酵素の中から、dThd kinase と dTMP kinase を選び検討すると、DNA, RNA content とも迷切群に軽度の増加傾向がみられたが有意差はみら

図4 DNA and RNA contents of neonatal stomach

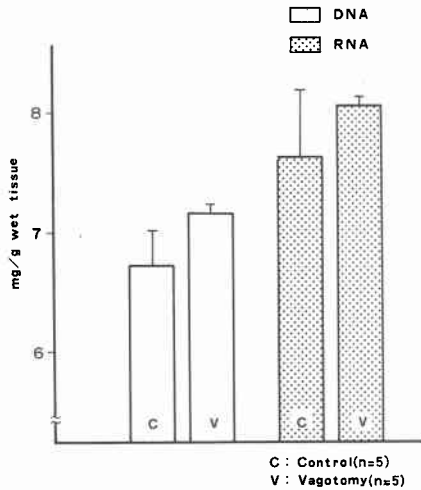


表2 dThd and dTMP Kinase activities of neonatal stomach

	(mean ± SD)	
	Control (n=5)	Vagotomy (n=5)
dThd Kinase n mol/mg prot./30min	0.437 ± 0.046	0.384 ± 0.065
dTMP Kinase n mol/mg prot./30min	0.187 ± 0.059	0.481 ± 0.230 *

\* p < 0.05

れなかった(図4)。dThd kinase 活性では Control 群 (n=5) 0.437, 迷切群 (n=5) 0.384nmol/mg prot./30 min. と両群間に有意差はみられなかったが, dTMP kinase 活性では control 群0.187, 迷切群 0.481nmol/mgprot./30min. と迷切群に著明な活性の上昇がみられた (p<0.05) (表2)。

組織学的に H & E, PAS, Azan, 渡銀染色にて両群間の新生仔胃発育の差異を比較検討したが, 特に著明な差異は見いだし得なかった。図5は PAS 染色の組織像で上は control, 下は迷切群を示すが, いずれもすでに粘膜上皮細胞に PAS 陽性物質が認められる。

つぎに, ガストリンの母児相関について検討すると, 胎仔血清ガストリン値は分娩4日前で両群とも最高値を示すが, 以後低下しており有意差はみられなかったが, 迷切群の方に高い傾向がみられた。しかし母体の血清ガストリン値より明らかに低値を示していた。一方分娩後では, Control 群の新生仔血清ガストリン値は, 分娩直

図5

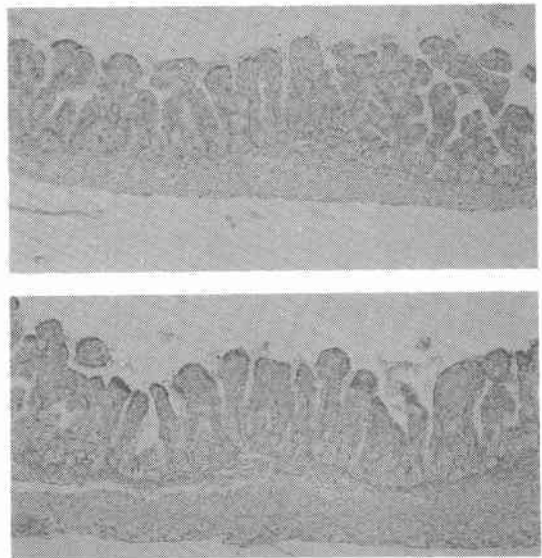
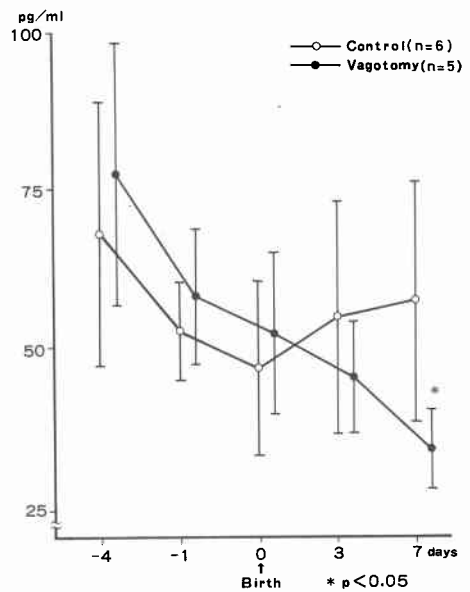


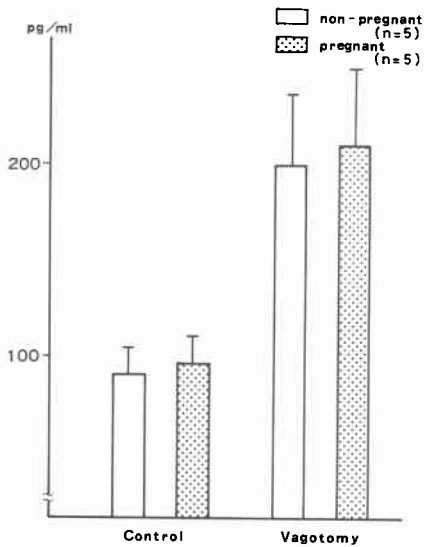
図6 Fetal and neonatal serum gastrin levels



後, 3日目, 7日目と変化を認めずほぼ一定の値を持続した。迷切群では分娩後徐々に低下傾向を認め, 7日目では Control 群57.2, 迷切群 33.5pg/ml と明らかに低値を示し, 両群間に有意差がみられた (p<0.05) (図6)。

なお妊娠中の母体血清ガストリン値に関しては, 非妊娠時との間に差異はみられなかった(図7)。

図7 Serum gastrin levels of pregnant rats



### 考 察

生理的にガストリンが胃酸分泌刺激作用だけでなく、消化管粘膜に対して trophic な作用もあると考えられるようになったのは、つぎのような臨床的事実による。すなわち、ガストリンの産生部位である胃前庭部切除をうけた術後に多くの症例で、残胃胃底腺粘膜の萎縮がみられるが<sup>9)</sup>、迷走神経切離術のみをうけた患者ではこのような変化はみられない<sup>10)</sup>。さらに Zollinger-Ellison 症候群の患者では、胃酸分泌の亢進だけでなく、壁細胞数の著明な増加を伴った胃底腺粘膜の肥厚がみられるという事実による<sup>11)12)</sup>。

一方、実験的には最近多くの報告がみられる。Crean<sup>13)</sup>はラットに Pentagastrin の大量投与で、高須<sup>14)</sup>は、Tetragastrin の大量投与で壁細胞数の著明な増加を認めている。Miller<sup>15)</sup> および Lichtenberger<sup>16)</sup>はラットの胃および十二指腸粘膜を Pentagastrin 添加液で組織培養し、上皮細胞の増殖を認めている。また、Johnson<sup>17)~23)</sup>のラットを用いた一連の生化学的な実験結果によると、外因性ガストリンの投与により胃および十二指腸粘膜に、他の growth hormone, TSH, ACTH などの標的細胞に対する作用機序とほぼ同様にもまず RNA 合成が起り、蛋白合成ついで DNA 合成および細胞分裂へと進行し、hyperplasia が起こるものと考えられている。このようにガストリンは胃酸分泌刺激作用だけでなく、trophic action もあることが指摘されたわけである

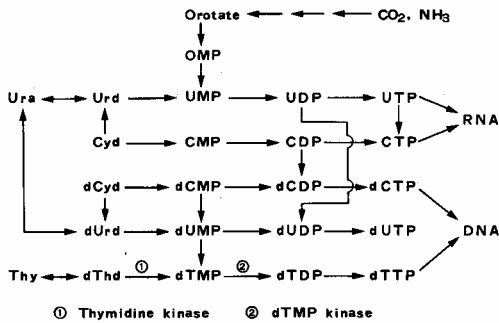
が、しかしながらこれらの種々の現象は、すでに完成された消化管粘膜についての結果であり、消化管の発生および発育に対してどのような影響をおよぼすかについての報告は極めて少ない。

小児の先天性疾患の1つに古くより先天性幽門狭窄症が知られているが、この発生因子として最近ガストリンとの因果関係が指摘されている。1970年 Dodge<sup>4)</sup>は実験的に犬でほぼ人間と同様の先天性幽門狭窄症の作成に成功した。彼らは妊娠犬にデポタイプの Pentagastrin を投与することにより、その新生仔の約28%に幽門筋の肥厚を約16%に十二指腸潰瘍を認めている<sup>24)</sup>。杉山<sup>5)</sup>は妊娠マウスに人合成ガストリンを投与することにより、その新生仔の胃に重量および大きさの増加を認めている。これらの実験結果はいずれも外因性ガストリンで、しかもかなり大量投与での結果であり生理的な条件下での結果ではない。

消化性潰瘍の手術術式として、最近迷切術が広く普及しているが、術後胃液酸度の低下による高ガストリン血症が生じることは周知の事実である。もし前述の実験の如く、ガストリンが胎盤を通過し胎仔の胃に対して影響を与えるならば臨床的に迷切をうけた婦人が妊娠した場合生理的に増加した血清ガストリンが果して胎児に影響をおよぼすかどうかという疑問が生じる。そこでわれわれはラットに予め両側幹迷切兼幽門形成術を施し、その後妊娠させ、術後にみられる高ガストリン血症が胎仔の胃発育にどのような影響を与えるかについて検討を加え、同時に内因性ガストリンの胎盤通過性の有無についても検討を加えた。胃重量および胃重量体重比では、迷切群に増加を認めたが、組織学的に H & E, Azan, 渡銀染色にて胃粘膜の発育程度を比較検討したところ、とくに著明な差異は見出し得なかった。このように Dodge<sup>4)</sup>らの報告にみられる幽門筋肥厚や潰瘍形成はみられなかったが、杉山<sup>5)</sup>の報告とほぼ一致する結果が得られたことより、母体の高ガストリン血症が胎盤を通過し、胎仔の胃組織増殖に影響を与えている可能性が示唆された。

生化学的な細胞増殖の指標として、DNA, RNA Content の増加、Thymidine の DNA へのとり込みの亢進、DNA 合成系酵素活性の上昇<sup>25)~27)</sup>などをあげることができるが、これらのうち DNA, RNA content および DNA 合成系酵素(表3)のうち dThd kinase, dTMP kinase を選び測定した。DNA, RNA content とも有意差はみられなかったが、迷切群の新生仔に軽度の増加傾向を認めた。また dThd kinase 活性では差異はみられなかった

表3 DNA, RNA 合成系酵素



が、dTMP kinase 活性では迷切群に著明な増加がみられたことより、これらの結果もまた母体の高ガストリン血症は胎盤を通過し胎子の胃組織増殖に trophic に作用している可能性が考えられた。

つぎにガストリンが果して胎盤を通過しているのか否かが問題となるが、現在までの諸家の報告によると、Miller<sup>28)</sup> は分娩直後の新生児の胃液は生後48時間まで高酸であるが以後低下するとのべ、このことより彼はすでに胃酸分泌ホルモンが母体より胎盤を通過し、酸分泌に影響をおよぼしている可能性を指摘している。Bruckner<sup>29)</sup> は妊娠犬で分娩前に母体よりガストリンを投与することにより、その胎子の胃に胃液の分泌および pH の低下を認め、また Dodge<sup>ら</sup><sup>30)</sup> も前述の如き結果により間接的ではあるが、ガストリンは胎盤を通過するものと報告している。Rogers<sup>ら</sup><sup>30)</sup> は人間で正常分娩時と Oxytocin 誘発分娩時での臍帯静脈および母体血清ガストリンの測定を行い正常分娩時では臍帯静脈血の方が高値を示し、Oxytocin 誘発分娩ではかわらなかつたことより、ガストリンの胎盤通過性の可能性を指摘している。また、杉山<sup>ら</sup><sup>9)</sup> は人間で正常分娩時の母体および臍帯動静脈のガストリンを測定したところ、3者間には差異を認めず、しかも新生児の血清ガストリン値は生後48時間までは母体の血中濃度に等しいが以後低下することより臍帯血中のガストリン値は、母体由来のものと一部胎児由来の両者をあわせたものであろうと述べている。しかし、von Berger<sup>ら</sup><sup>31)</sup> は分娩時の臍帯静脈血ガストリン値は母体のそれよりも高い値を示し、しかも最初の食餌刺激により上昇することから、新生児の血中ガストリン値は母体由来ではなく、胎児由来であろうと述べている。彼らはまた、妊娠ラットで <sup>125</sup>I Labeled gastrin を母体に静注後胎子を取り出し胎盤の移行があるか否かを調べているが、ほとんど検出されなかつたとしてい

る。また、Joseph<sup>ら</sup><sup>32)</sup> も妊娠家兎に Pentagastrin を投与したが、その新生仔には幽門筋の肥厚はみられなかつたとし、さらにガストリンの胎盤通過性をみるため妊娠犬で分娩前に母体より <sup>125</sup>I Labeled gastrin を投与し、その後の臍帯動脈血と母体血清ガストリンを測定しているが、<sup>125</sup>I gastrin の移行はみられなかつたと報告している。このようにガストリンの胎盤通過性に関しては、諸家により異なりまた種によっても異なる可能性があるが、現在のところ一定した結論は得られない。

われわれはラットで妊娠前に両側幹迷切兼幽門形成術を施し、術後高値を示す内因性ガストリンの胎盤通過状態について検討を加えた。Control 群の胎子では分娩4日前では明らかに母体より低値を示しているが、分娩1日前および分娩直後に較べて高値を示した。この値は胎子由来のものだけと考えるには分娩4日前のより幼若な胎子に高値を示すという不合理が生じる。ラットにおいて、分娩4日前ではすでに微量ではあるが胃および十二指腸に組織内ガストリンの存在が知られており<sup>33)</sup>、また、新生仔の血中ガストリン値は生後減少することなくほぼ一定の値を保っていることより、分娩直後の血中ガストリン値は胎子由来のものであり、胎子期では母体のガストリンが一部胎盤を通過し、胎子由来のものとあわさった値を示しているのではないかと推測された。

一方、迷切群では、胎子期では Control 群と同様の変動を示すが、Control 群に比して有意差はみられないが高値を示した。しかし、分娩後では Control とは逆に徐々に減少し、生後7日目では Control 群との間に有意差を認めたことより、妊娠中の母体高ガストリン血症は胎盤をより多く通過し、胎子の内分泌環境すなわち、G-cell の発育および分化に対して抑制的に作用しているのではないかと考えられた。

結 語

われわれはラットで妊娠前に予め両側幹迷切兼幽門形成術を施し、術後高値を示す内因性ガストリンが胎子の胃発育に対してどのような影響を及ぼすか、さらに胎盤通過性の有無についても検討を加え以下の結果を得た。

① 胃重量および胃重量体重比では迷切群に増加を認めた。しかし組織学的にはとくに著明な差異は見出し得なかつた。

② 胃組織内 DNA, RNA content では迷切群で有意差はないが増加傾向を認め、また dThd kinase 活性では差異を認めなかつたが、dTMP kinase 活性ではやはり迷切群に著明な増加が認められた。

③ 胎子血清ガストリン値は母体のそれよりも明らかに低値を示したが、この値は胎子由来のものと一部母体由来のものがあわさった値であると考えられ、迷切群で高値を示した。

④ 胎子血清ガストリン値は妊娠末期（分娩1日前）にはむしろ低値を示し、また Control 群で生後の血清ガストリン値は低下しないことより、この時期では母体ガストリンはほとんど胎盤を通過していないものと考えられた。

⑤ 迷切群では生後血清ガストリン値は徐々に低下し、生後7日目では有意に低値を示したことより、胎子期での母体高ガストリン血症は、胎子の G-cell の発育および分化に抑制的に作用している可能性が考えられた。

本論文の要旨は第16回日本消化器外科学会総会（1980年）で発表した。

#### 文 献

- 1) McGuigan, J.E.: Immunochemical studies with synthetic human gastrin. *Gastroenterology*, **54**: 1005—1011, 1968.
- 2) Berson, S.A. and Yalow, R.S.: Radioimmunoassay of gastrin. *Gastroenterology*, **58**: 1—14, 1970.
- 3) Edkins, J.S.: On the chemical mechanism of gastric secretion. *Pros. Roy. Soc. London (B)*, **76**: 376, 1905.
- 4) Dodge, J.A.: Production of duodenal ulcers and hypertrophic pyloric stenosis by administration of pentagastrin to pregnant and newborn dogs. *Nature*, **225**: 284—285, 1970.
- 5) 杉山 貢: ガストリンの胎盤通過と母児相関に関する臨床的、実験的研究. *日消誌*, **74**: 1642—1649, 1977.
- 6) Schneider, W.C.: Extraction and estimation of desoxyribose nucleic acid and of pentose nucleic acid. *J. Biol. Chem.*, **161**: 293—303, 1945.
- 7) Burton, K.: A study of the conditions and mechanism of the diphenylamine reaction for the colorimetric estimation of deoxyribonucleic acid. *Biochem. J.*, **62**: 315—323, 1956.
- 8) Bresnick, E., et al.: End-product inhibition of thymidine kinase activity in normal and leukemic human leukocytes. *Cancer Res.*, **24**: 841—846, 1964.
- 9) Lees, F.: The gastric and jejunal mucosae in healthy patients with partial gastrectomy. *Arch. Intern. Med.*, **101**: 943—951, 1958.
- 10) Melrose, A.G., et al.: Gastric mucosal structure and function after vagotomy. *Gut*, **5**: 546—549, 1964.
- 11) Neuburger, P.H., et al.: Parietal and chief cell population in four cases of the Zollinger-Ellison syndrome. *Gastroenterol.*, **63**: 937—942, 1972.
- 12) Bonfils, S., et al.: Zollinger-Ellison syndrome; Natural history and diagnosis. *Clinics in Gastroenterology*, **3**: 539—557, 1974.
- 13) Crean, G.P., et al.: Parietal cell hyperplasia induced by the administration of pentagastrin (ICI 50, 123) to rats. *Gastroenterol.*, **57**: 147—155, 1969.
- 14) 高須重家: Gastrin-peptide の胃腺増殖用 (trophic effect) に関する実験的研究. *札幌医誌*, **40**: 143—158, 1971.
- 15) Miller, L.R., et al.: Effect of pentagastrin on gastric mucosal cells grown in tissue culture. *Gastroenterol.*, **64**: 254—267, 1973.
- 16) Lichtenberger, L., et al.: Effect of pentagastrin on adult rat duodenal cells in culture. *Gastroenterol.*, **65**: 242—251, 1973.
- 17) Johnson, L.R., et al.: Pentagastrin-induced stimulation of protein synthesis in the gastrointestinal tract. *Am. J. Physiol.*, **217**: 251—254, 1969.
- 18) Johnson, L.R., et al.: Effect of gastrin on the in vivo incorporation of <sup>14</sup>C-Leucine into protein of the digestive tract (34353). *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **132**: 996—998, 1969.
- 19) Johnson, L.R., et al.: Pentagastrin-stimulated incorporation of <sup>14</sup>C-Orotic acid into RNA of gastric and duodenal mucosa (36727). *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **141**: 110—113, 1972.
- 20) Johnson, L.R., et al.: RNA and DNA of gastric and duodenal mucosa in antrectomized and gastrin-treated rats. *Am. J. Physiol.*, **224**: 937—940, 1973.
- 21) Johnson, L.R., et al.: Mucosal DNA synthesis: A short term index of the trophic action of gastrin. *Gastroenterol.*, **67**: 453—459, 1974.
- 22) Johnson, L.R., et al.: Stimulation of DNA synthesis by big and little gastrin (G-34 and G-17). *Gastroenterol.*, **71**: 599—602, 1976.
- 23) Enochs, M.R. and Johnson, L.R.: Changes in protein and nucleic acid synthesis in rat gastrin mucosa after pentagastrin. *Am. J. Physiol.*, **232**: 223—228, 1977.
- 24) Dodge, J.A. and Karin, A.A.: Induction of pyloric hypertrophy by pentagastrin: An animal model for infantile hypertrophic pyloric stenosis. *Gut*, **17**: 280—284, 1976.
- 25) Weber, G., et al.: Control of gene expression in carbohydrate, pyrimidine and DNA meta-

- bolism. *Adv. Enzyme. Regul.*, **9**: 63—95, 1971.
- 26) Weber, G.: Enzymology of cancer cells (First of two parts). *New Eng. J. Med.*, **296**: 486—493, 1977.
- 27) 藤井節郎 他: DNA 合成系酵素. *代謝*, **11**: 1060—1076, 1974.
- 28) Miller, R.A.: Observation on the gastric acidity during the first month of life. *Arch. Dis. Child.*, **16**: 22—30, 1941.
- 29) Bruckner, W.L.: Gastric secretion in the canine fetus following maternal stimulation: Experimental studies on placental transfer of insulin, histamine and gastrin. *Surgery*, **67**: 360—363, 1970.
- 30) Rogers, I.M., et al.: Neonatal secretion of gastrin and glucagon. *Arch. Dis. Child.*, **49**: 796—801, 1974.
- 31) Von Berger, L., et al.: Gastrin concentration in plasma of the neonate at birth and after the first feeding. *Pediatrics*, **58**: 264—267, 1976.
- 32) Joseph, S., et al.: The role of gastrin in congenital hypertrophic pyloric stenosis. *J. Ped. Surg.*, **13**: 151—154, 1978.
- 33) 角本芳隆他: 血清ならびに消化管粘膜 Gastrin に関する実験的研究 (1) 胎生期および成長過程に伴う変化について. *日消誌*, **75**: 1147—1158, 1978.
-