

## 토끼 담낭절편에 대한 Caerulein 의 작용\*

延世大學校 醫科大學 藥理學教室

趙 台 淳 · 李 宇 柱 · 洪 思 奭

=Abstract=

### Effect of Caerulein on the Isolated Gall Bladder Strips of Rabbits

T.S. Cho, W.C. Lee and S.S. Hong

*Department of Pharmacology, Yonsei University College of Medicine  
Seoul, Korea*

The isolated rabbit gall bladder strips were prepared according to the technique described by Amer and Becvar (1969). The strips were placed in a bath containing 100 ml of Locke-Ringer solution maintained at 38°C. Oxygen was continuously bubbled through the solution. The tension of the muscle strip was initially adjusted to 0.7 g. The contractile response was measured isometrically by a force-displacement transducer connected to a polygraph.

The effect of a number of autonomic drugs were studied for their interaction with caerulein (Prof. V. Erspamer, F.I. 6934 Caerulein, Farmitalia, Italia), a gastrin or CCK-PZ like peptide, on isolated rabbit gall bladder strips.

In this preparation caerulein produced contractions of CCK-PZ type, but the relative potency on a weight basis was 40 times that of CCK-PZ. The response of caerulein was not modified by either cholinergic or alpha or beta adrenergic blockade. However, the response of caerulein and of barium on the strips were prevented by papaverine or aminophylline. Isoproterenol, papaverine or aminophylline alone relaxed the preparation whereas caerulein, CCK-PZ, acetylcholine, serotonin, histamine or barium chloride contracted the preparation.

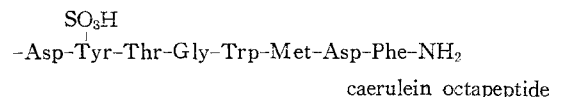
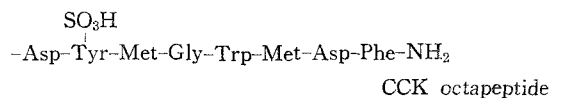
In summary, it is concluded that caerulein on the gall bladder strip seems to act independently of the autonomic nervous system and mediated via mechanisms apparently similar to those involved in the action of barium chloride.

### I. 서 론

Caerulein은 Erspamer 및 공동연구자등<sup>1,2)</sup>에 의하여 오스트라리아産 개구리인 *Hyla caerulea*의 피부에서 분리된 새로운 polypeptide로 Anastasi 등<sup>3)</sup>에 의하여 그 구조가 밝혀졌다. 이 물질의 아미노산 조성은 말단탄

소 5위까지의 아미노산 서열이 gastrin, cholecystokinin-pancreozymin (CCK-PZ)과 동일한 decapeptide이다.

Caerulein의 octapeptide를 CCK-PZ와 비교해 보면



\* 본 연구는 延世醫大 教授研究費(1973年度)로 이루어졌음.

threonine과 methionine 만이 다를 뿐이다.

Caerulein의 주약리작용은 위액분비를 촉진시키는 gastrin양작용과 취액분비 및 담낭수축을 항진시키는 CCK-PZ양작용이며 그의 혈압강화작용과 위, 소장, 대장 등의 수축작용도 가지고 있다<sup>4-6)</sup>.

Erspamer 등<sup>4)</sup>은 caerulein이 소장, 자궁 등의 다른 평활근장기에 비해 담낭에 대한 작용이 훨씬 우세함을 관찰하고 in vitro에서 羊, 토끼, guinea-pig 순으로 담낭수축 작용이 강하게 나타나며 in situ에서도 guinea-pig 담낭이 가장 예민함을 관찰하였다. Vagne과 Grosman<sup>7)</sup>은 개에 설치한 담낭루실험에서 caerulein은 CCK-PZ보다 47배나 강하다고 지적하였다. Bertaccini 등<sup>8)</sup>은 caerulein의 담낭수축작용을 소, 羊, 고양이, 토끼, guinea-pig 등의 각종 동물에서 비교한 바 guinea-pig이 제일 예민하다고 지적하고 caerulein의 담낭수축작용은 atropine에 의하여 억제되지 않는다고 보고하였다. Bertaccini 등<sup>9)</sup>은 개의 담낭造影실험에서 caerulein은 체내 홀몬인 CCK-PZ와 비슷한 작용을 나타내나 작용이 더욱 강함을 입증하고 나아가 Bertaccini 등<sup>10)</sup>은 임상에 응용을 시도하여 42명의 건강한 사람과 10명의 담낭계질환을 가진 환자에서 담낭조영관찰을 한 바 caerulein의 반응역치는 0.5~1 ng/kg 이었고 20 ng/kg에서는 작용이 90분이상 지속되었으나 부작용은 경미함을 관찰하였고, Agosti 및 Bertaccini<sup>11)</sup>는 사람의 담낭조영시에 鼻腔으로 분무투여하여도 잘 흡수됨을 관찰하였다.

저자들<sup>12)</sup>은 흰쥐의 위-십이지장동시관류표본에 대한 caerulein의 작용을 검토하여 caerulein의 위산분비 효과는 histamine역가와 증량으로 비교할 때 2,000배나 강함을 보고한 바 있다. 이번에는 토끼의 격출담낭 표본에 대한 caerulein의 작용을 검토하고 그 수축기전에 관한 약간의 지견을 얻었기에 보고하는 바이다.

## II. 실험재료 및 실험방법

실험동물은 24시간 절식시킨 토끼(1.5~2.5 kg)를 사용하였다. 토끼를 도살후 담낭을 격출하고 Amer 및 Bacvar<sup>13)</sup>의 방법에 준하여 실험하였다. 즉 산소를 포화시키며 38°C로 가온한 영양액 중에 담낭을 즉시 넣고 그 속에서 간장을 잘 분리해 버린 다음 담낭관 쪽을 절개하여 담즙을 흘려버리고 담낭을 라선상으로 절개하여 폭 5 mm, 길이 30~40 mm 정도의 절편을 만들고 38°C의 muscle chamber에 넣고 30분 간격으로 영양액을 갈아 넣으면서 6시간 방치한 후 실험을 시작

하였다. 영양액은 Locke-Ringer액 (NaCl 0.9, KCl 0.042, CaCl<sub>2</sub> 0.024, NaHCO<sub>3</sub> 0.05, glucose 0.1 g%)을 사용하였다. 담낭절편의 운동은 GRASS model 7 polygraph에 의하여 수축곡선을 묘기하였으며 처음 담낭절편을 매달 때 장력이 0.7 g 내외가 되도록 조절하였다.

본 실험에 사용한 caerulein은 Milano의 Farmitalia, Italia 제 F.I. 6934 caerulein이며 V. Erspamer 교수가 제공하였다. 그의 acetylcholine(Daiich seiyaku, Tokyo), aminophylline(B.P.), atropine sulfate(U.S.P.), barium chloride (May and Baker Ltd, Dagenham), CCK-PZ (Prof. J.E. Jorpes, GIH Research unit, Kalolinska Institute, Stockholm), histamine diphosphate (Nutritional Biochemical Co. Ohio), DL-isoproterenol hydrochloride (Sigma Chemical Co. St. Louis), 1-norepinephrine bitartrate(Sigma Chemical Co. St. Louis), papaverine hydrochloride(동성제약, 서울), phenoxybenzamine hydrochloride (Smith Klein and French Labs, Philadelphia), phentolamine hydrochloride(Ciba Pharmaceutical Co. New Jersey), propranolol hydrochloride (Ayerst Lab. Inc. New York), serotonin creatinine sulfate (Nutritional Biochemical Co. Ohio)를 사용하였다.

## III. 실험성적

### 1) Caerulein의 담낭절편수축작용

토끼 담낭절편에 대하여 caerulein은 강한 수축작용을 나타냈다(그림 1).

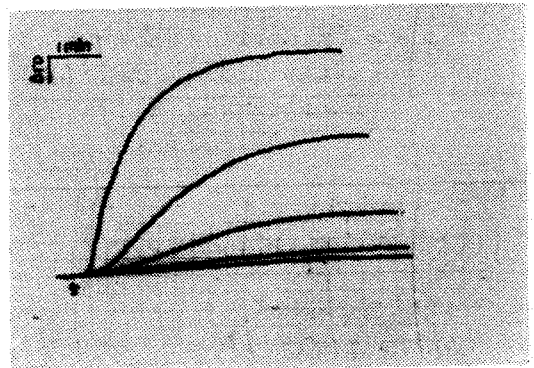


Fig. 1. Contractions of isolated rabbit gall bladder strip suspended in Locke-Ringer solution at 38°C. Contraction response relationship by increasing doses of caerulein (from bottom to top  $5 \times 10^{-12}$ ,  $10^{-11}$ ,  $10^{-10}$ ,  $10^{-9}$  and  $10^{-8}$  g/ml).

담낭절편수축작용의 최소유효역치는  $5 \times 10^{-12} \sim 10^{-11}$  g/ml이며 농도가 높아질에 따라 수축작용도 비례하여 강하게 나타났다. 절편표본의 수축반응은 비교적 완만하고 회복도 완만하여 고농도 투여시에는 영양액으로 반복 씻어도 완전히 회복되는데는 45~60분이 걸렸다.

2) 수종 약물의 담낭수축반응

Acetylcholine, CCK-PZ, histamine, serotonin 등은 모두 담낭절편을 수축시켰으나 역가로 비교할 때 caerulein이 가장 예민하게 반응했다(그림 2).

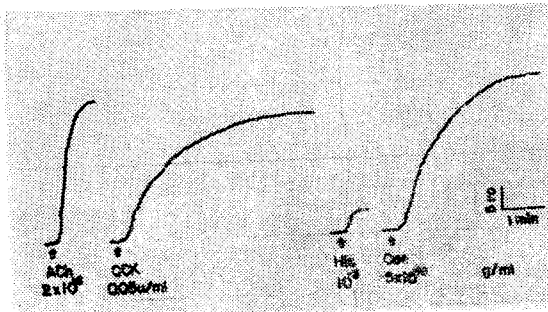


Fig. 2. Contractions of isolated rabbit gall bladder strip induced by acetylcholine, cholecystokinin-pancreozymin, histamine and caerulein.

Acetylcholine  $2 \times 10^{-6}$ g/ml에 의하여 수축작용이 즉각 급격히 나타나는데 그 작용강도는 caerulein의 약 1/20,000이었고 CCK-PZ는 작용이 완만하게 나타나는데 Jorpes 등<sup>14)</sup>에 의하면 CCK-PZ 1 u는 순수 peptide 300 ng에 해당되므로 0.05 u/ml는  $1.5 \times 10^{-9}$ g/ml가 된다. 그러므로 CCK-PZ의 작용강도는 caerulein의 약 1/40에 해당된다.

Histamine의 담낭수축작용은 의외로 약하여  $10^{-9}$ g/ml의 고농도에서도 미약한 수축작용이 나타났을 뿐이다.

3. Caerulein의 담낭절편수축반응에 대한 atropine의 영향

Acetylcholine  $2 \times 10^{-6}$ g/ml의 담낭절편수축작용은 atropine  $5 \times 10^{-7}$ g/ml 5분간 전처치에 의하여 완전히 차단되었는데 caerulein  $5 \times 10^{-9}$ g/ml에 의한 담낭절편수축작용은 같은 양의 atropine에 의하여 약간 억제되었을 뿐이다(그림 3)

즉 caerulein의 담낭수축작용은 코린양작용이 아님을 알 수 있다.

4) Caerulein의 담낭절편수축반응에 대한 교감신경흥분제 및 차단제의 영향

Norepinephrine  $5 \times 10^{-5}$ g/ml에 의하여 담낭절편표본 10예중 2예에서는 일과성인 수축작용을 나타낸 다음 이완작용을 나타냈으며(그림 4)

이때 norepinephrine에 의한 담낭절편이완작용은 caerulein  $10^{-9}$ g/ml에 의한 수축효과에 아무 영향을 미치지 못하였다.

한편 담낭표본 10예중 8예에서는 처음부터 이완작용을 나타냈는데 이 이완작용은 propranolol  $2 \times 10^{-6}$ g/ml 5분간 전처치에 의하여 逆轉작용이 일어나 수축작용을 나타냈으며 이 역전작용은 propranolol  $2 \times 10^{-6}$ g/ml와 phentolamine  $2 \times 10^{-6}$ g/ml 동시 5분간 전처치에 의하여 완전히 차단되었다(그림 5).

토끼 담낭에 있어서 norepinephrine은  $\alpha$ - 및  $\beta$ -아드레날린수용체에 동시에 작용하며  $\alpha$ -아드레날린수용체는 담낭의 수축작용에 관여함을 나타냈다.

Isoproterenol  $2 \times 10^{-6}$ g/ml에 의해서는 norepine-

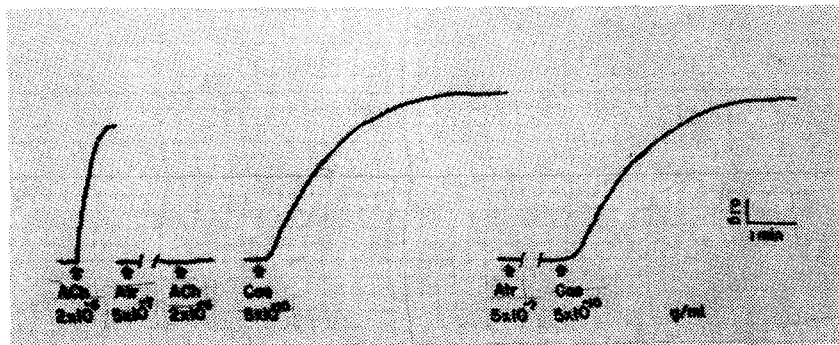


Fig. 3. Effect of atropine on contraction of isolated rabbit gall bladder strip induced by caerulein. The response of caerulein was not blocked by atropine.

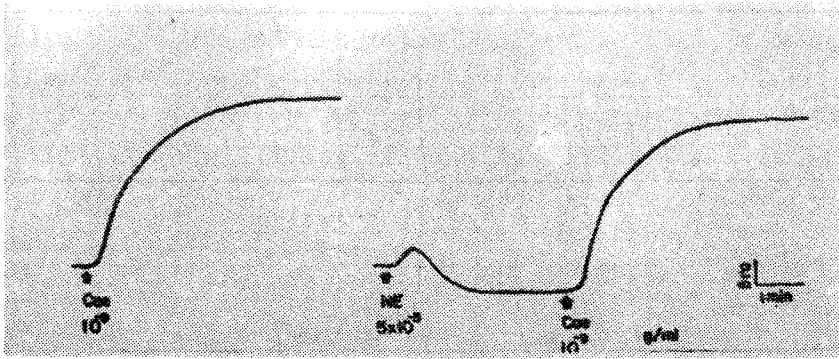


Fig. 4. Effect of norepinephrine and caerulein on isolated rabbit gall bladder strip. A slight contraction produced by norepinephrine. The response of caerulein was not affected by norepinephrine.

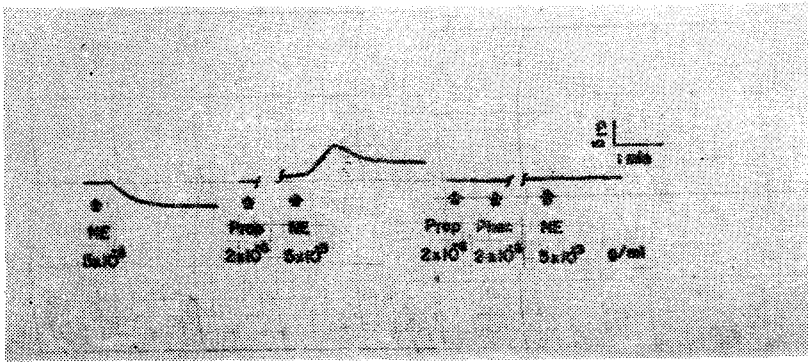


Fig. 5. Effect of propranolol and phentolamine on relaxation of isolated rabbit gall bladder strip induced by norepinephrine. Relaxation induced by norepinephrine was reversed by pretreatment of propranolol. These actions were blocked by simultaneous pretreatment of propranolol and phentolamine.

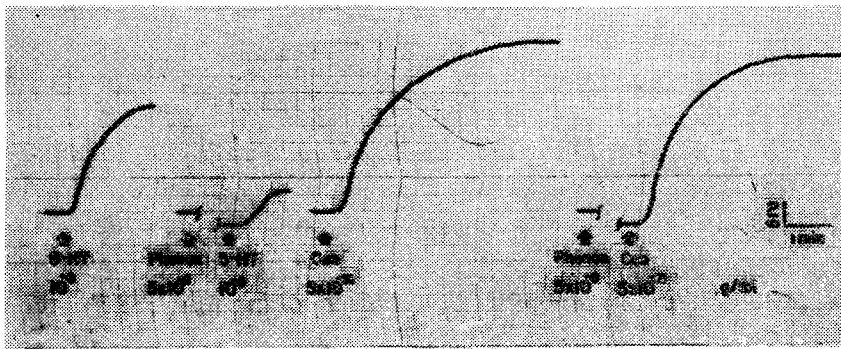


Fig. 6. Effect of serotonin and phenoxybenzamine on isolated gall bladder strip. Contraction induced by serotonin was inhibited by pretreatment of phenoxybenzamine while contraction induced by caerulein was not affected by phenoxybenzamine.

phrine  $5 \times 10^{-5}$ g/ml 와 비슷한 정도의 이완작용을 나타냈는데 이 작용은 propranolol  $2 \times 10^{-6}$ g/ml 에 의하여 완전히 차단되었다. 그러나 caerulein  $10^{-8}$ g/ml 에 의

한 담낭수축작용은 isoproterenol  $2 \times 10^{-6}$ g/ml, phentolamine  $2 \times 10^{-6}$ g/ml, propranolol  $2 \times 10^{-6}$ g/ml 등에 의하여 아무 영향도 받지 않았다. 즉 caerulein 의 담낭

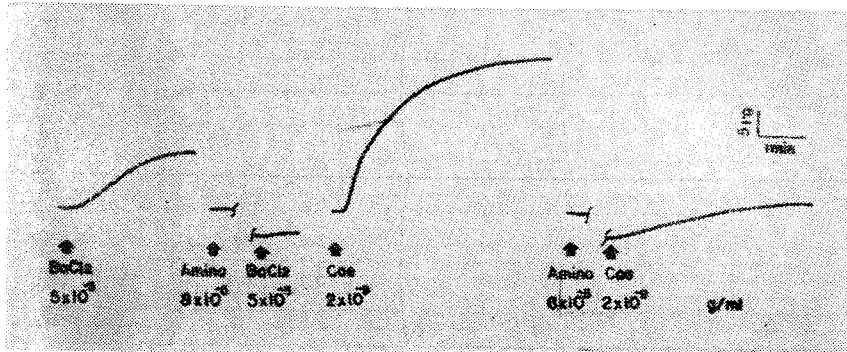


Fig. 7. Effect of aminophylline on isolated gall bladder strip. Contraction induced by caerulein was blocked by pretreatment of aminophylline.

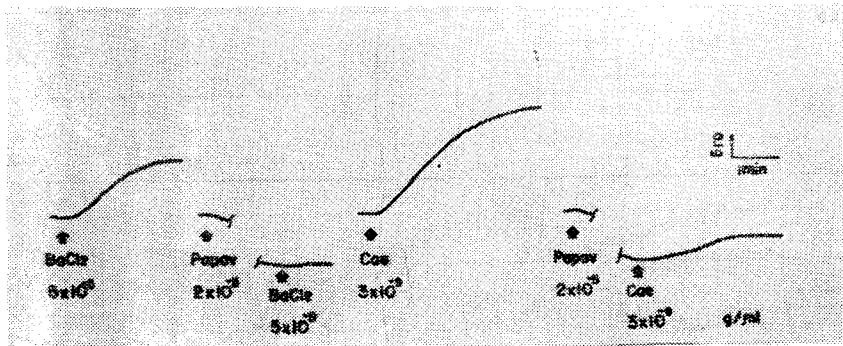


Fig. 8. Effect of papaverine on isolated gall bladder strip. Contraction induced by caerulein was blocked by pretreatment of papaverine.

수축작용은 교감신경계와도 관련이 없음을 알 수 있다.

#### 5) Caerulein 과 Serotonin 의 담낭절편수축반응 비교

Serotonin 은 caerulein 과 비슷한 담낭수축작용을 일으키는데 작용발현이 비교적 빠르며 serotonin  $10^{-6}$ g/ml 의 작용은 caerulein  $5 \times 10^{-10}$ g/ml 의 작용보다 약하여 1/8,000 정도의 강도를 나타냈다(그림 6).

Serotonin  $10^{-6}$ g/ml 의 수축작용은 phenoxybenzamine  $5 \times 10^{-5}$ g/ml 에 의하여 부분적으로 억제되었으나 caerulein  $5 \times 10^{-10}$ g/ml 의 수축작용은 같은 양의 phenoxybenzamine 에 의하여 경미하게 억제되었을 뿐이다. 즉 caerulein 의 담낭수축작용은 serotonin 양작용도 아님을 알 수 있다.

#### 6) Caerulein 의 담낭절편수축반응에 대한 평활근 이완제의 영향

Barium chloride  $5 \times 10^{-5}$ g/ml 에 의하여 경한 담낭

절편수축작용이 나타나는데 이 작용은 aminophylline  $8 \times 10^{-5}$ g/ml 5분간 전처치에 의하여 완전히 차단되었다. Caerulein  $2 \times 10^{-8}$ g/ml 에 의한 담낭수축작용도 같은 양의 aminophylline 에 의하여 억제되었다(그림 7).

또한 barium chloride  $5 \times 10^{-5}$ g/ml 의 담낭수축작용은 papaverine  $2 \times 10^{-5}$ g/ml 5분간 전처치에 의해서도 차단되었는데 같은 양의 papaverine 에 의하여 caerulein  $3 \times 10^{-8}$ g/ml 에 의한 담낭절편수축작용도 억제되었다(그림 8).

### IV. 고 찰

Caerulein 과 CCK-PZ 은 C-terminal octapeptide 의 amino 산 서열중 한개의 amino 산이 다를 뿐이며 동일한 약리작용을 나타냄이 밝혀졌고<sup>3,4)</sup> Bertaccini 등<sup>5)</sup>에 의하면 guinea-pig 의 in situ 실험에서 담낭수축작용은 caerulein 이 CCK-PZ 보다 10배나 강함을 관찰했고, Vagne 과 Grossman<sup>7)</sup>도 개의 in situ 실험에서 caerulein

이 CCK-PZ 보다 47배나 강함을 관찰했으며 또한 CCK-PZ의 C-terminal octapeptide 혹은 decapeptide는 원 hormone 보다 훨씬 역가가 증강되고 caerulein은 이와 동등한 담낭수축효과가 있음이 입증되었다. 본 실험에서도 담낭결편수축작용은 같으나 강도에 있어서 caerulein이 CCK-PZ 보다 40배나 강한 작용을 나타냈다.

Amer<sup>18)</sup>에 의하면 가토적출담낭결편에서 CCK-PZ의 수축작용은 atropine, phentolamine 등에 의하여 억제되지 않았고 theophylline에 의하여 억제된다고 보고하고 Hong 등<sup>20)</sup>은 개의 in vivo 실험에서 외인성 CCK-PZ의 담낭수축효과는 atropine, hexamethonium, procaine의 전처치로 큰 영향이 없으나 내인성 CCK-PZ의 유리를 방지하고 특히 hexamethonium 및 procaine이 십이지장점막의 hormone 분비자극 영향을 저지한다고 보고한 바 있다. 토끼의 담낭결편을 사용한 본 실험에 있어서 caerulein의 작용태도는 CCK-PZ와 같아 atropine, norepinephrine, isoproterenol, phentolamine, propranolol, phenoxybenzamine 등의 영향을 받지 않고 aminophylline, papaverine에 의하여 억제되는 것으로 보아 자율신경계와는 관련이 희박하고 근육에 직접 작용하는 것으로 생각된다.

Caerulein의 평균근수축작용은 동물 또는 장기에 따라 다르다. 즉 Yanaura 등<sup>15)</sup>에 의하면 토끼의 적출 Oddi 괄약근에 대한 caerulein의 수축작용은 tetrodotoxin 및 nicotine에 의하여 완전히 차단되고 atropine에 의해서는 50% 정도의 억제효과를 나타내며, 십이지장은 Oddi 괄약근과 같은 반응을 나타냈으며, guinea-pig에서는 십이지장의 수축작용이 atropine에 의하여 완전히 차단되는 반면에 적출담낭의 수축작용에 대해서는 atropine 및 tetrodotoxin 등에 의하여 영향이 없었다. Nakayama 등<sup>16)</sup>도 caerulein의 토끼적출담낭수축작용이 atropine, nicotine, procaine 등에 의하여 영향을 받지 않음을 관찰했다. 이렇듯 caerulein의 위장관계통의 경축작용중 담낭에서만 atropine에 대해 저항성을 나타내는 점은 임상적으로 caerulein을 사용하는 담낭조영검사시에 부작용으로 생길 수 있는 위장관계통의 증상을 atropine을 전처치하므로써 예방하는데 이용할 수 있을 것이라 생각된다.

본 실험에서 norepinephrine에 의해  $\alpha$ -아드레날린수용체가 담낭수축작용에 관여한다는 것이 밝혀졌는데 이 사실은 토끼 담낭에 있어서는  $\alpha$ -,  $\beta$ -아드레날린수용체가 모두 이완작용을 나타내는 일반 위장관<sup>17)</sup>과는 작용태도가 다르다는 것을 제시하였고 Amer<sup>18)</sup>도 토끼적출담낭결편에서 methoxamine을 가지고  $\alpha$ -아드레날린

수용체가 수축작용을 일으킨다는 것을 관찰한 바 있다.

Bertaccini 등<sup>8)</sup>에 의하면 guinea-pig 담낭에 있어서 histamine의 수축효과는 caerulein의 1/5~1/15정도이나 본 실험에서 토끼적출담낭결편에 대한 histamine의 작용은 훨씬 미약함을 인지하였는데 이 사실은 그만큼 토끼담낭에서 caerulein계 peptide에 대한 작용이 선택적임을 시사하는 것이며, Amer와 Becvar<sup>19)</sup>도 본 실험과 같은 표본에서 histamine, secretin, ammonium 염등에 대한 반응이 CCK-PZ에 비해 현저히 미약함을 관찰하고 토끼적출담낭결편이 cholecystokinin양 물질의 생물학적 검정법에 가장 예민한 표본임을 시사하였다. 그러나 방치시간이 오래 걸리는 것(6시간)이 검정상 단점이라 하겠다.

Caerulein, CCK-PZ 및 gastrin의 구조유사성은 약리 작용상 흥미가 지대하며 취액분비, 위산분비, 담낭의 수축작용 등에 대하여 각 물질의 활성역가가 검토되고 있는데 Johnson 등<sup>19)</sup>에 의하면 개의 in situ 실험에서 말단에서 6번째에 Tyr(SO<sub>3</sub>H)기를 가지고 있는 gastrin II와 (SO<sub>3</sub>H)기가 없는 gastrin I의 생리활성은 질적으로 차이가 없으나 caerulein에서는 7번째에 있는 Tyr(SO<sub>3</sub>H)기에서 (SO<sub>3</sub>H)기를 제거하면 위산분비효과는 1/4, pepsin 분비는 1/2, 취액분비는 1/10, 담낭수축은 1/160로 생리활성역가의 감소가 초래됨을 관찰하였으며, Vagne와 Grossman<sup>7)</sup>은 담낭루를 조성한 개의 담낭수축작용에 있어서 말단아미노산의 배열이 같은 tetrapeptide는 CCK-PZ의 1/24, pentapeptide는 1/30의 효과를 나타냈고, gastrin I과 II는 담낭수축효과가 CCK-PZ의 1/12로 작용이 증가되고, caerulein에 있어서는 CCK-PZ의 47배로 효력이 막대하게 증강되었다. 본 실험에서도 caerulein은 CCK-PZ와 질적으로 같은 작용을 나타냈으나 작용강도는 40배나 되었다.

따라서 이들 peptide는 담낭수축작용에 있어서 같은 근수용체를 흥분시키며 이 수용체는 cholinergic, adrenergic, histaminergic 혹은 serotonergic 수용체와 판이하며 성질은 barium 수용체<sup>22)</sup>와 유사성이 깊다고 생각되고 다른 보문들<sup>3,7,8)</sup>을 참작할 때 decapeptide인 caerulein은 6번째의 아미노산만이 다른 뿐 CCK-PZ의 활성도막인 C-terminal octapeptide가 지니고 있는 아미노산 배열 뿐 아니라 Try(SO<sub>3</sub>H)기의 위치도 동일하여 자연산 CCK-PZ와 능히 대체할 수 있는 강력한 생물학적 활성인자임을 확신케 한다.

V. 결 론

토끼의 적출담낭절편을 사용하여 CCK-PZ 와 유사한 C-terminal octapeptide 또는 gastrin 과 동일한 C-terminal pentapeptide 를 가진 caerulein 의 수축작용을 검토하고 몇가지 자율신경계약물과의 상호작용을 비교 관찰하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) Caerulein 은 담낭수축작용을 나타내며 그 최소유효역치는  $5 \times 10^{-12} \sim 10^{-11}$ g/ml 로 알려진 물질중에서는 가장 역가가 강하였다.

2) Caerulein ( $5 \times 10^{-10}$ g/ml)의 담낭절편수축작용은 atropine ( $5 \times 10^{-7}$ g/ml)의 전처치로 억제되지 않았다.

3) 토끼적출담낭절편에서 norepinephrine 은 미약하나  $\alpha$ -아드레날린작용을 인정할 수 있고  $\alpha$ -아드레날린수용체는 수축작용을,  $\beta$ -아드레날린수용체는 이완작용을 나타냈다.

4) Caerulein( $10^{-9}$ /ml)의 수축작용은 norepinephrine ( $5 \times 10^{-5}$ g/ml), isoproterenol ( $2 \times 10^{-6}$ g/ml), phentolamine ( $2 \times 10^{-6}$ g/ml), phenoxybenzamine ( $5 \times 10^{-5}$ g/ml), propranolol ( $2 \times 10^{-6}$ g/ml)에 의하여 영향을 받지 않았다.

5) Caerulein ( $2 \times 10^{-9}$ g/ml)의 수축작용은 barium chloride ( $5 \times 10^{-5}$ g/ml)의 수축작용과 유사하게 aminophylline ( $8 \times 10^{-5}$ g/ml) 및 papaverine ( $2 \times 10^{-5}$ g/ml)에 의하여 억제되었다.

이상 결과로 보아 caerulein 은 토끼적출담낭절편에 대하여 질적으로 CCK-PZ 와 흡사한 수축작용을 나타내나 역가가 매우 높고 또한 이 작용은 자율신경계와는 관련이 희박하고 barium 의 작용과 같은 근육에 대한 독자적 작용에 기인한다고 사료된다.

[본 실험에 사용된 caerulein (F.I. 6934 Caerulein, Farmitalia, Italia 제)을 제공한 Rome 대학 Professor. V. Erspamer 께 치사하는 바입니다.]

REFERENCES

1) Erspamer, V., Roseghini, M., Endean, R. and Anastasi, A.: *Biogenic amines and active polypeptides in the skin of australian amphibians.* Nature, 212:204, 1966.  
 2) Anastasi, A., Erspamer, V. and Endean, R.: *An active decapeptide from the skin of Hyla caerulea.* Experientia, 23:699-700, 1967.

3) Anastasi, A., Erspamer, V. and Endean, R.: *Isolation and amino acid sequence of caerulein, the active decapeptide of skin of Hyla caerulea.* Arch. Biochem. Biophys., 125:57-68, 1968.  
 4) Erspamer, V., Bertaccini, G., De Caro, G., Endean, R. and Impicciatore, R.: *Pharmacological actions of caerulein.* Experientia, 23:702-703, 1967.  
 5) Erspamer, V.: *Progress report: Caerulein.* Gut, 11:79-87, 1970.  
 6) Bertaccini, G.: *Active polypeptides in amphibian skin.* Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmak., 269:139-152, 1971.  
 7) Vagne, M. and Grossman, M.I.: *Cholecystokinetic potency of G-I hormones and related peptides.* Am. J. Physiol., 215:881-884, 1968.  
 8) Bertaccini, G., De Caro, G., Endean, R., Erspamer, V. and Impicciatore, M.: *The action of caerulein on the smooth muscle of the gastrointestinal tract and gall bladder.* Br. J. Pharmacol., 34:291-310, 1968.  
 9) Bertaccini, G., Ballarini, G., Agosti, A. and Zannetti, G.: *Action of caerulein on the biliary system of the dog.* Arch. Int. Pharmacodyn., 183:261-269, 1970.  
 10) Bertaccini, G., Braibanti, T. and Uva, F.: *Cholecystokinetic activity of the new peptide caerulein in man.* Gastroenterology, 56:862-867, 1969.  
 11) Agosti, A. and Bertaccini, G.: *Nasal absorption of caerulein.* Lancet, Vol. I, for 1969:580-581, 1969.  
 12) 趙台淳, 申昌珍, 李炳學, 洪思奭: *흰쥐의 胃·十二指腸 同時 灌流標本에 대한 Caerulein 의 作用. 대한약리학회지, 9:17-27, 1973.*  
 13) Amer, M.S. and Becvar, W.E.: *A sensitive in vitro method for the assay of cholecystokinin.* J. Endocr., 43:637-642, 1969.  
 14) Jorpes, E., Mutt, V. and Olbe, L.: *On the biological assay of cholecystokinin and its dosage in cholestography.* Acta Physiol. Scand., 47:109-114, 1959.  
 15) Yanaura, S., Hayasaka, E., Ishikawa, S. and Koyama, Y.: *Effect of caerulein and gastro-*

- intestinal hormones on the biliary system. pharmacometrics, 8:7-15, 1974.*
- 16) Nakayama, S., Neya, T., Tsuchiya, K., Takeda, M., Yamasato, T. and Watanabe, K.: *Effect of caerulein on the movements of the gastrointestinal tract and the biliary system. Pharmacometrics, 6:1163-1173, 1972.*
- 17) Ahlquist, R.P. and Levy, B.: *Adrenergic receptive mechanism of canine ileum. J. Pharmacol. Exp. Ther., 127:146-149, 1959.*
- 18) Amer, M.S.: *Studies with cholecystokinin in vitro. III. Mechanism of the effect on the isolated rabbit gall bladder strips. J. Pharmacol. Exp. Ther., 183:527-534, 1972.*
- 19) Johnson, L.R., Stening, G.F. and Grossman, M.I.: *Relative potencies of natural and desulphated caerulein. Gastroenterology, 56:1255, 1969.*
- 20) Hong, S.S., Magee, D.F. and Crewdson, F.: *The physiologic regulation of gall bladder evacuation. Gastroenterology, 30:625, 1956.*
- 21) Jorpes, J.E.: *The isolation and chemistry of secretin and cholecystokinin. Gastroenterology, 55:157, 1968.*
- 22) Takagi, K. and Takayanagi, I.: *Barium receptor on intestinal smooth muscle: Mode of action of morphine on the papaverine-like antispasmodic action. Arch. Int. pharmacodyn., 135:223-234, 1962.*