

## 〔特別掲載〕

(東女医大誌第34巻第11号)  
(頁936—942昭和34年11月)家兎におけるヒスタミン遊離物質  
Sinomenine の脂血症明澄作用について

東京女子医科大学第一生理学教室 (主任 篠島高教授)

篠 崎 正 典  
シノ ザキ マサ フリ

(受付 昭和34年10月3日)

## I 緒 言

神経痛およびリウマチの治療剤として用いられている Sinomenine ( $C_{19}H_{23}O_4N \cdot HCl \cdot 2H_2O$ ) はオホツバラフジ (漢防己 Sinomenine acutum Rehd et Wilson) に含まれているアルカロイドで、その特異的な作用は循環系に対する作用で、末梢血管拡張作用と毛細管壁透過性の増加に伴う局所循環の増進および局所リンパ増加が主要なものと見做されていたが、最近 Sinomenine に関する山崎<sup>2) 3) 5)</sup>等の精細な研究によると Sinomenine 注射後は、血液および胸管リンパ中にヒスタミン含有量が著しく増加し、上記の循環系の作用はヒスタミン遊離の結果にもとずくという。多くの医薬として用いられている薬物には、副作用としてヒスタミン遊離作用を伴うものが多いが、Sinomenine は Compound 48/80 を代表とする一連のアミン類と同様にヒスタミン遊離作用が主要な作用で、特異的ヒスタミン遊離物質 (Specific histamine liberator) の部類に属するとされている<sup>2)</sup>。犬においてペプトンおよび Compound 48/80 の如きヒスタミン遊離物質や「アナフィラキシーショック」の際には、ヒスタミン遊離は主に肝臓から行われるのに対し、Sinomenine では肝臓、皮膚および筋肉から行われるが、皮膚からの遊離が高率であることが特異とされている。又河本<sup>6) 7) 8)</sup>はマウス、ラットにおいて Sinomenine 注射により組織肥満細胞の崩壊を生体染色で証明している。

生体内の肥満細胞の顆粒中にヘパリンおよびヒスタミンが結合した状態で存在することは Riley<sup>10) 14)</sup>などにより実験されており、又血液抗凝固性物質として発見せられたヘパリンに抗脂血作用のあることは Hahn<sup>15) 17) 25)</sup>の発表以来多くの研究業績がある。かかる肥満細胞の崩壊、脱顆粒により血液中游出した内因性ヘパリンの in vivo における脂血症明澄作用については、著者<sup>1) 39)</sup>は先に報告したが、その研究に関連し、ヒスタミン遊離物質である Sinomenine の脂血症明澄作用について研究したので報告する。

## II 実験方法

- 1) 実験動物には体重 3 kg 内外の健康ウサギを用いた。
- 2) 実験前3日間飼育し、耳静脈より採血、正常血液とし、その後第1日 4 gr, 第2日 3 gr, 第3日 3 gr, 第4日 2 gr, 第5日 2 gr のコレステロールをオカラに混じ、それを全部食べ終る迄他の飼料を投与しなかつた。充分脂血症を惹起しない場合には追加投与した。脂血症ウサギの血液をショック前とした。
- 3) 3% 塩酸 Sinomenine (塩野義製) を夫々体重 1 kg に対し 3 mg, 7.5 mg, 9 mg 注射した。
- 4) 注射後、30分、1時間、2時間および24時間目において耳静脈より採血した。
- 5) 各時間の血液を 3000 廻転、30分遠心分離、血清を採り、蒸留水により、25倍稀釈した。
- 6) 各稀釈血清を日立光電比色計 (波長 430 m $\mu$ ) で Optical density,  $-\log T$  値を求めた。T は Transmission を表わす。

Masanori SHINOZAKI (First Department of physiology, Tokyo Women's Medical College) : On the lipemia clearing activity of Sinomenine, the histamine-liberator in rabbits.

表1 脂血症ウサギにおける少量の Sinomenine 注射による Optical density の成績  
(-logT)

| ウサギ<br>番号 | 時間<br>正 常 | ショック前 | ショック後<br>1/2° | 1°    | 2°    | 24°   | 注射量<br>mg/kg |
|-----------|-----------|-------|---------------|-------|-------|-------|--------------|
| 66        | 0.020     | 0.098 | 0.090         | 0.080 | 0.085 | 0.130 | 3.0          |
| 67        | 0.013     | 0.183 | 0.190         | 0.190 | 0.170 | 0.120 | 3.0          |
| 68        | 0.030     | 0.213 | 0.223         | 0.213 | 0.198 | 0.180 | 3.0          |
| 69        | 0.025     | 0.020 | 0.025         | 0.018 | 0.020 | 0.015 | 3.0          |
| 70        | 0.020     | 0.060 | 0.045         | 0.043 | 0.045 | —     | 3.0          |
| 49        | 0.013     | 0.018 | 0.042         | 0.023 | 0.020 | 0.040 | 7.5          |
| 51        | 0.025     | 0.110 | 0.105         | 0.100 | 0.113 | 0.140 | 7.5          |
| 52        | 0.020     | 0.055 | 0.053         | 0.045 | 0.050 | 0.030 | 7.5          |
| 53        | 0.025     | 0.073 | 0.078         | 0.068 | 0.068 | 0.028 | 7.5          |
| 54        | 0.030     | 0.108 | 0.105         | 0.113 | 0.105 | 0.160 | 7.5          |
| 55        | 0.018     | 0.258 | 0.238         | 0.235 | 0.233 | 0.213 | 7.5          |
| 58        | 0.030     | 0.125 | 0.123         | 0.150 | 0.135 | 0.110 | 7.5          |
| 60        | 0.015     | 0.030 | 0.043         | 0.035 | 0.040 | 0.038 | 7.5          |
| 46        | 0.030     | 0.030 | 0.038         | 0.025 | 0.025 | 0.023 | 9.0          |
| 47        | 0.023     | 0.085 | 0.105         | 0.085 | 0.100 | 0.125 | 9.0          |

### III 実験成績

表1は正常ウサギ, 脂血症ウキギ, Sinomenine 注射後, 30分, 1時間, 2時間, 24時間における Optical density の値および注射量を列記した。注射量体重 1 kg に対し 3 mg, 7.5 mg, 9 mg ではウサギにおいては耳静脈が怒張するほか別段変化はみられなかつた。各ウサギ共, コレステロール投与量はほぼ同量であるが, ウサギによつて非常に強く脂血症を起すものと, 起し難いものがあり, No. 69 の如きはコレステロール投与に拘らず逆に血清が僅かながら明澄化している。各ウサギの個体差は著明にみられた。

ショック前すなわち脂血症ウサギの Optical density から Sinomenine の注射後の Optical density の差の減少していく場合, すなわち明澄化するのを (+) で表はし, 逆に増加していく場合, すなわち混濁するのを (-) で表わし, Optical density の変化を一括したのが表2であり, これを図示したのが図1である。Sinomenine 注射量体重 1 kg に対し 3 mg では, 注射後 30分, 1時間においては明澄化するもの, 逆に混濁するものがあり, 注射後 2時間においては全例明澄化した。24時間では明澄化を続けるものと, 逆に混濁するものがあつた。体重 1 kg につき 7.5 mg, 9 mg では各時間とも明澄化するもの混濁するものに分れた。又明澄化も体重 1 kg につき

表2 脂血症ウサギにおける少量 Sinomenine 注射による Optical density の変動

| ウサギ<br>番号 | 時間<br>1/2° | 1°     | 2°     | 24°    | 注射量<br>mg/kg |
|-----------|------------|--------|--------|--------|--------------|
| 66 A      | 0.008      | 0.018  | 0.013  | -0.032 | 3.0          |
| 67 B      | -0.007     | -0.007 | 0.013  | 0.057  | 3.0          |
| 68 C      | -0.010     | 0.000  | 0.015  | 0.033  | 3.0          |
| 69 D      | -0.005     | 0.002  | 0.000  | 0.005  | 3.0          |
| 70 E      | 0.015      | 0.017  | 0.015  | —      | 3.0          |
| 49 F      | -0.024     | -0.005 | -0.002 | -0.022 | 7.5          |
| 51 G      | 0.005      | 0.010  | -0.003 | -0.030 | 7.5          |
| 52 H      | 0.002      | 0.010  | 0.005  | 0.025  | 7.5          |
| 53 I      | -0.005     | 0.005  | 0.005  | 0.045  | 7.5          |
| 54 J      | 0.003      | -0.005 | 0.003  | -0.052 | 7.5          |
| 55 K      | 0.020      | 0.023  | 0.025  | 0.045  | 7.5          |
| 58 L      | 0.002      | -0.025 | -0.010 | 0.015  | 7.5          |
| 60 M      | 0.013      | -0.005 | -0.010 | -0.008 | 7.5          |
| 46 N      | -0.008     | 0.005  | 0.005  | 0.007  | 9.0          |
| 47 O      | -0.020     | 0.000  | -0.015 | -0.040 | 9.0          |

3 mg より良い成績ではなく, かえつて混濁するものが多い傾向であつた。すなわち Sinomenine の注射量の増加による明澄作用はみられなかつた。Sinomenine そのものの明澄作用ならば, 増量すれば明澄化が強くならねばならないが, 混濁する点より, Sinomenine 以外の因子の介在による明澄作用を示していると思われる。

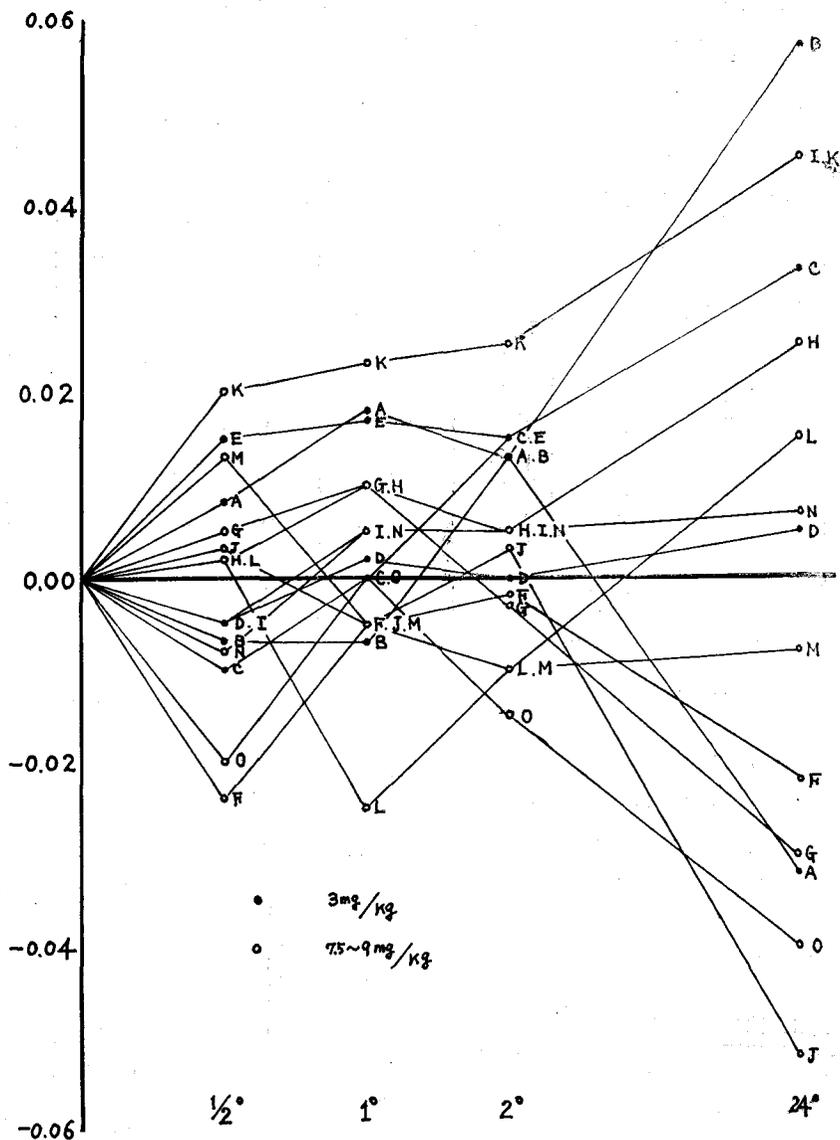


図 1

表3 脂血症ウサギにおける大量 Sinomenine 注射による Optical density の成績 (-logT)

| ウサギ番号 | 時間 | 正 常   | ショック前 | ショック後<br>1/2° | 1°    | 2°    | 24°   | 注射量<br>mg/kg |
|-------|----|-------|-------|---------------|-------|-------|-------|--------------|
| 73    |    | 0.030 | 0.190 | 0.175         | 0.175 | 0.175 | 0.130 | 50.0         |
| 74    |    | 0.030 | 0.085 | 0.093         | 0.085 | 0.085 | 0.080 | 50.0         |
| 75    |    | 0.015 | 0.050 | 0.048         | 0.040 | 0.050 | 0.028 | 50.0         |
| 76    |    | 0.025 | 0.113 | 0.065         | 0.060 | 0.060 | 0.100 | 75.0         |
| 77    |    | 0.015 | 0.065 | 0.080         | 0.055 | 0.045 | 0.048 | 75.0         |
| 78    |    | 0.010 | 0.123 | 0.130         | 0.103 | 0.125 | 0.080 | 75.0         |
| 79    |    | 0.010 | 0.135 | 0.143         | 0.130 | 0.128 | 0.080 | 75.0         |
| 81    |    | 0.010 | 0.168 | 0.190         | 0.170 | 0.135 | 0.170 | 90.0         |

Sinomenine の大量注射の場合、体重 1 kg につき 50 mg, 75 mg と増量するとウサギはショック状態を呈した。体重 1 kg につき 75 mg では注射後 2 時間迄に死亡したウサギもあった。ショック状態を呈する大量注射時のウサギの Optical density の成績および注射量を列記したのが表 3 である。この Optical density の変化を一括したのが表 4 で、これを図示したのが図 2 である。これよりみると、ショック後 30 分では明澄化するもの、逆に混濁するものに分れたが、ショック後 1 時間、2 時間において殆んど全例明澄化した。24 時間では明澄化を続ける例と漸次明澄化の低下する例があつた。明澄化の程度は少量注射の場合に比較するとショックを惹起した場合がより一層良い成績を得た。

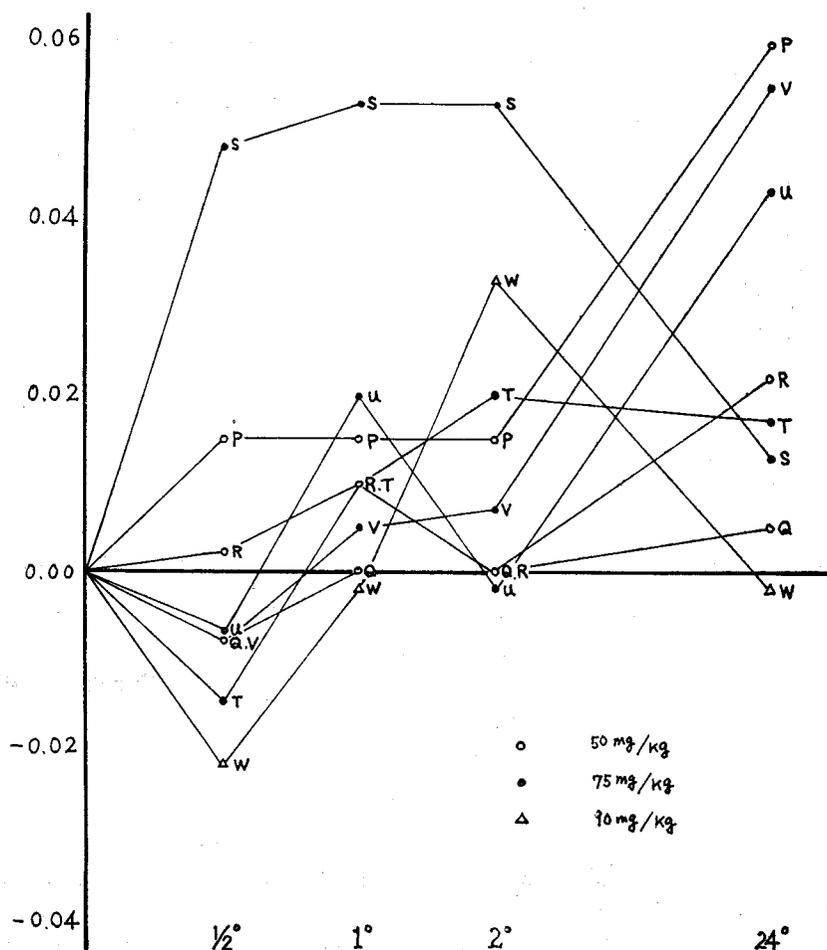
#### IV 考 按

ヘパリンとヒスタミンの局在細胞としての組織

表 4 脂血症ウサギにおける大量 Sinomenine 注射による Optical density の変動

| 時間<br>ウサギ<br>番号 | 1/2°   | 1°     | 2°     | 24°    | 注射量<br>mg/kg |
|-----------------|--------|--------|--------|--------|--------------|
| 73 P            | 0.015  | 0.015  | 0.015  | 0.060  | 50.0         |
| 74 Q            | -0.008 | 0.000  | 0.000  | 0.005  | 50.0         |
| 75 R            | 0.002  | 0.010  | 0.000  | 0.022  | 50.0         |
| 76 S            | 0.048  | 0.053  | 0.053  | 0.013  | 75.0         |
| 77 T            | -0.015 | 0.010  | 0.020  | 0.017  | 75.0         |
| 78 U            | -0.007 | 0.020  | -0.002 | 0.043  | 75.0         |
| 79 V            | -0.008 | 0.005  | 0.007  | 0.055  | 75.0         |
| 81 W            | -0.022 | -0.002 | 0.033  | -0.002 | 90.0         |

肥胖細胞は、近年組織基礎物質の補給に参与するヒアルロン酸<sup>30)</sup>を生成分泌し、又最近はこの細胞の内に Hydroxytryptamin<sup>18)</sup>(セロトニン)の存在することが指摘されており、この細胞の生



理学的意義は益々重要視されてきた。

著者<sup>1) 39)</sup>はペプトンショックにより肥胖細胞が崩壊し、脱顆粒により、血流中に游出した内因性ヘパリンによる脂血症明澄化作用については、ショック後漸次明澄化し、ショック後2時間において、すなわちショックの生体に及ぼす影響が減少した時間において脂血症明澄化することを報告した。

ペプトンをはじめ多くのヒスタミン遊離物質を静注した場合とか、アナフィラキシーショックの際、色素性蕁麻疹 (*Urticaria pigmentosa*) を刺激した場合、X線照射の際、コーチゾンあるいは ACTH 投与時に肥胖細胞の崩壊が認められている<sup>20)</sup>。このような場合にはヘパリンとヒスタミンは共に顆粒から遊離し、肥胖細胞は完全に崩壊し、死滅するといわれているが、少量の Compound 48/80 を注射<sup>20) 28)</sup> した場合には、細胞の顆粒の一部は遊離するが他の部分には変化なく、生存していることが知られている。Smith<sup>20)</sup> はトルイジン青、硫酸プロタミンを用い、形態学的に又細胞化学的に何等の変化なく、肥胖細胞からヒスタミンの游出することを認め、肥胖細胞の作用は内分泌的なものと推定し、生体内では割合安定性のある肥胖細胞群がヘパリン、ヒスタミン、ヒアルuron酸およびセロトニンなどの平衡を絶えず保持する役割をなすものと考えており、肥胖細胞は適当な刺激があれば、ヒスタミンをはじめ各種の物質を分泌する細胞であると述べている。又肥胖細胞は *Clusmatocyte* (崩壊細胞) と呼ばれるごとく<sup>7)</sup>、脆弱な細胞で、低張、凍結後融解、一定の物理的傷害の如き単純な操作によつても崩壊し<sup>22)</sup>、ヒスタミンを遊離するといはれており、その構造と結合性は安定性の少ないものと考えられるのである。従つてヒスタミン遊離物質が、激しい肥胖細胞の崩壊を起さない少量でもヒスタミンは遊離するものと想像される。上述の如き肥胖細胞の分泌作用あるいは脆弱性より少量の *Sinomenine* によるヒスタミン遊離と共にヘパリンが游出するものと思はれ、脂血症明澄化作用の起ることは当然あり得ると考えられるのである。*Sinomenine* を大量注射してショックを惹起した場合には、著者<sup>1) 39)</sup> のペプトンショックによる脂血症明澄化作用と同様の成績であつた。かかる成績は内因性ヘパリンによる脂血症明澄化作用を裏書

きするものと考えられる。内因性ヘパリンによる脂血症明澄化を長時間観察した場合、一度明澄化したのが再び混濁する場合について、*in vivo* における、かような脂血症明澄作用は一種の酵素反応にして可逆性であることを著者<sup>1) 39)</sup> は指摘したが、脂血症明澄作用をなす内因性ヘパリンに対し、生体内に存在する抑制因子について、Seifter<sup>34) 35)</sup> 一派の脂質動員因子 (*lipid mobilizer*)、又 Hood<sup>36)</sup> 等、Hollett<sup>37)</sup> 等、あるいは Day<sup>38)</sup> 等による抗明澄因子の存在も考慮に入れねばならないと思うのである。著者はヒスタミンは *in vivo* において、脂血症明澄化はしないで、逆に混濁することを実験的に証明したが<sup>1) 39)</sup>、血流中に遊離するヒスタミン起源には肥胖細胞だけではなく、勿論血小板等も考えねばならない。特にウサギ程血小板に多量のヒスタミンを含有する動物は外になく<sup>16)</sup>、又ウサギは他の動物に比較し、血液肥胖細胞は特に多い<sup>14)</sup>。血液肥胖細胞は組織肥胖細胞とはその発生起源は異にするが、ヒスタミンとペパリンは含まれていることは証明されている<sup>14)</sup>。かかる観点よりすれば *Sinomenine* の注射量を増加した場合特にヒスタミン量は増加し、脂血症血清が混濁する事実は理解出来るのである。

最近 Köksal<sup>24)</sup> はマウスの結締組織から肥胖細胞顆粒を抽出し、血液抗凝固性を確認しており、West<sup>31)</sup> は同一手法により、顆粒中にヒスタミンの存在を証明している。Sylvén<sup>32)</sup> は精細な組織化学的検索の結果マイクロゾーム分割にヘパリンが存在するとしているが、顆粒の溶解したものがマイクロゾームで、これを一括してメタクロマジー物質としているものもある。いずれにしても顆粒中におけるヘパリンとヒスタミンの結合状態については、前者の酸性基と後者の塩基性基の単純なイオン結合も予想されるのであるが、犬におけるペプトンショック時血液中に遊離したヘパリンは抗ヒスタミン作用はなく、又ヒスタミンにはヘパリン加した血液を凝固する作用もなく、各自独特の作用をなし、互に影響のない点よりみれば、もつと精巧な構造の一部として存在するものと思われるのである<sup>10)</sup>。ヘパリンは犬においてペプトンショック、アナフィラキシーショック、あるいはヒスタミン遊離物質を静注した際には容易にヒスタミンと共に血液中に遊離してくる。又

その血液から結晶性のヘパリンが発見されている。ラットの皮膚において Compound 48/80 による肥胖細胞の崩壊、脱顆粒の場合には組織ヒスタミンは 94% 減少し、ヘパリンでは全量の 53% 減少し<sup>23)</sup>、ヒスタミン量の約 1/2 であるといわれているが、然し血液は非凝固性にならず正常の場合があり、又尿中にメタクロマジー物質の排泄を証明し得ないことがある。ウサギにおいてもかような現象がみられるのである。著者はペプトンショック時にも述べた如くヘパリンでは血液非凝固作用を呈しない量においても、抗脂血作用のあることは知られている<sup>1) 19) 39)</sup>。犬以外の動物において組織肥胖細胞より遊離したヘパリンはいかに変化するだろうかという疑問が起きるのである。Riley<sup>25)</sup> は局所において一部は macrophage あるいは fibroblast に処理され、又他の一部は隣接の結締組織繊維又は細胞に附着し、又他の部分は塩基性ヒスタミンと結合するかもしれないと説明している。又最近 Welsh<sup>35)</sup> 等は電子顕微鏡を用い、Compound 48/80 による肥胖細胞の脱顆粒物質がエオジン好性白血球により phagocytosis されることを実証した。このように崩壊した肥胖細胞は 1~2 月後同一局所に再生するとされている。

ヒスタミン遊離物質による肥胖細胞の崩壊は Mc Intire<sup>29)</sup> によれば、ヒスタミン遊離物質の大部分はアミン構造をもっており、これが組織蛋白と結合してヒスタミンと置換し、ヒスタミン遊離を起すと推論しているが、アミンをもつて置換できないヘパリンの遊離を伴う場合には説明は困難なのであり、又肝ミトコンドリア分割にたいして Compound 48/80 の直接作用はヒスタミンを遊離しえないといわれており、酵素系の役割を除外しては説明しにくいのであり、その遊離機序は劃一的なものでなく、多様性を帯びている<sup>2)</sup>。最近 Högborg, Uvnäs<sup>11) 12) 13)</sup> は肥胖細胞の細胞膜に附着する分解酵素 (lytic enzyme) は正常時抑制物質により不活性状態であるが、Compound 48/80 により活性化され、細胞膜は破壊されるという仮説をたて、この酵素は種々な抑制物質の影響より lecithinase A に類するものとみなしており、Sufhydryl blocking Agents である A-llicin 又は iodo-acetate により抑制せられることより一層この酵素説を推進している。一般にペ

プトンをはじめ多くのヒスタミン遊離物質が動物により夫々相異なる作用をなすことは知られており、又組織肥胖細胞の崩壊の程度も使用する薬物の用量および種類あるいは静注後の時間により相違することは認められている<sup>8)</sup>。

以上の如くヒスタミン遊離物質である Sinomenine による脂血症明澄作用は、ペプトンショック時遊離する内因性ヘパリンによる脂血症明澄作用と同一現象がみられたことは、ヘパリンを中心として動脈硬化症 (Atherosklerose) と肥胖細胞の関係を一層意義づけるものと思われるのである。ウサギがラットに比し動脈硬化症に罹り易いのは、前者が肥胖細胞が少い為だとするものもあるが<sup>27)</sup>、又肥胖細胞の数には余り変化はないが、その細胞の分泌能によると説明する学者もあり<sup>26)</sup>、その相違は本細胞の染色時の固定の相違にしているが、上述の如く肥胖細胞の崩壊性よりかかる相違点は理解できると思うのである。動脈硬化症に罹つた人間の肥胖細胞は健康人より少いことを剖検的に証明しているものもいる<sup>4)</sup>。最近 Watson<sup>21)</sup> はコレステロール飼養のラットにおいて、Compound 48/80 による肥胖細胞の崩壊と、冠動脈におけるアテロームあるいは脂肪浸潤との間に一定の關係を見出すことはできなかつた。かかるアテローム形成の不成功は血流中の脂肪が上昇しなかつた為で、肥胖細胞の崩壊には關係しなかつたといっている。彼は肥胖細胞の崩壊による内因性ヘパリンの抗脂血作用は、血液凝固作用よりみて一時的なものと考え、余り影響しないとみているが、著者<sup>1) 39)</sup> のペプトンショックあるいは本実験におけるがごとく内因性ヘパリンの抗脂血作用あるいは肥胖細胞の崩壊がなくとも、適当な刺激によるヘパリンの流出による脂血症明澄作用より考えると、Watson の成績も充分解明できると思うのである。コーチゾン、あるいは ACTH などにより肥胖細胞が崩壊される点より考えて、甲状腺ホルモン、向副腎皮質ホルモン、性ホルモンをはじめ、内分泌系と動脈硬化症の関連性も肥胖細胞を通して想像されるのである。本実験のごとくヒスタミン遊離物質による脂血症明澄作用を実証することは、肥胖細胞と動脈硬化症の關係に大きい意義を持つものと考えるのである。

## V 結 論

1) 少量の Sinomenine の注射により脂血症明澄作用がみられたが、ショックを惹起しない程度に増量した場合には Sinomenine の注射量と脂血症明澄作用の間に一定の関係はみられなかった。

2) Sinomenine によりショックを起した場合には脂血症明澄作用は著明にみられた。

3) ヒスタミン遊離物質 Sinomenine の脂血症明澄作用より肥胖細胞の分泌作用と崩壊性について論及した。

4) 肥胖細胞の崩壊機序ならびに肥胖細胞と動脈硬化症について考察した。

稿を終るに臨み、恩師養島高教授の御指導と御校閲を感謝する。

#### 文 献

- 1) 養島高外：日血会誌 **22** 299 (1959)
- 2) 山崎英正：生体の科学 **6** 2 (1954)
- 3) 山崎英正：リウマチの臨床 南江堂 東京 (1957) 221頁
- 4) 大島研三外：診療 **11** 940 (1957)
- 5) 山崎英正：綜合臨床 **8** 865 (1959)
- 6) 河本昭二郎：岡山医誌 **70** 3178 (1958)
- 7) 河本昭二郎：岡山医誌 **70** 3171 (1958)
- 8) 河本昭二郎：岡山医誌 **70** 3803 (1958)
- 9) Adams, S.S.: J. Pharma, Lond. **9** 580 (1953)
- 10) Riley, J.F.: Pharm. Rev. **7** 267 (1955)
- 11) Högborg, B. and Uvnäs, B.: Acta physiol. scand. **41** 345 (1957)
- 12) Högborg, B. and Uvnäs, B.: Acta physiol. scand. **44** 157 (1958)
- 13) Högborg, B. and Uvnäs, B.: Acta physiol. scand. **45** 255 (1959)
- 14) Fulton, G.P. et al.: physiol. Rev. **37** 221 (1957)
- 15) Schöll, H. und Schettler, G.: Deut. med. Wschr. **35** 1405 (1957)
- 16) Riley, J.F. and West, G.B.: J. physiol **120** 528 (1953)
- 17) Kraupp, O.: Wien. Klin. Wschr. **68** 937 (1956)
- 18) Benditt, E.P. et al.: Proc. Soc. Exp. Biol. N.Y. **90** 303 (1955)
- 19) Zöllner, N., Rothemund, E. und Seitz, W.: Klin. Wschr. **32** 1096 (1954)
- 20) Smith, D.E.: Am. J. physiol. **193** 573 (1958)
- 21) Watson, W.C.: Brit. J. Exper. Path. **39** 540 (1958)
- 22) Grossberg, A.L. and Garcia-Arocha, H.: Science **120** 762 (1954)
- 23) Riley, J.F.: The mast cell. Edinburgh and London (1959)
- 24) Köksal, M.: Nature **172** 733 (1953)
- 25) Hahn, P.F.: Science **98** 19 (1943)
- 26) Marx, W. et al. Proc. Soc. Exp. Biol. N.Y. **94** 217 (1957)
- 27) Constantinides, P.: Science **117** 505 (1953)
- 28) Fawcett, D.W.: J. Exp. M. **100** 217 (1954)
- 29) McIntire, F.C. et al.: Am. J. physiol. **167** 233 (1951)
- 30) Asboe-Hansen, G.: Internat. Rev. Cytol. **3** 399 (1954)
- 31) West, G.B.: Riley, J.F.: Pharm. Rev. **7** 267 引用
- 32) Julen, C.O. et al.: Fulton, G.P. et al.: Physiol. Rev. **37** 221 引用
- 33) Welsh, R.A. et al.: Am. J. Path. **35** 103 (1959)
- 34) Seifter, J. et al.: Proc. Soc. Exp. Biol., N.Y. **91** 42 (1956)
- 35) Seifter, J. et al.: ibid, **93** 63 (1956)
- 36) Hood, B. et al.: Acta. med. scand. **158** 13 (1957)
- 37) Hellet, C. et al.: Fed. Proc. **16** 60 (1957)
- 38) Day, A.L. et al.: Circulation **18** 76 (1958)
- 39) 篠崎正典：東女医大誌 **29** 667 (1959)