コレシストキニンの脳内動態

—定量，受容体解析，mRNA の測定—

新潟大学医学部精神医学教室（主任：飯田　真教授）
長谷川　まこと

Neuronal Cholecystokinin: Distribution, Receptor and mRNA

Makoto HASEGAWA

Department of Psychiatry, Niigata University School of Medicine
(Director: Prof. Shin IHDA)

Cholecystokinin (CCK), a brain gut peptide, which is assumed to be a neurotransmitter or a neuromodulater, may play an important role in mental and neurological function. The concentration of CCK in various regions of rat brains was determined by radioimmunoassay, and the receptor activity for ^{3}H-CCK in various areas of guinea pig brains was estimated. The effect of repeated administration of methamphetamine and haloperidol on the CCK concentration and CCK receptor were also studied. Administration of methamphetamine and haloperidol decreased CCK concentration in some areas of the brains, but the difference was not significant statistically. Administration of methamphetamine decreased CCK receptor binding (decreased receptor number) in the frontal cortex of guinea pig brains, which suggests that CCK is involved in some psychotic conditions caused by methamphetamine.

Furthermore, using previously cloned CCK cDNA as a probe, the presence of the CCK gene in rat genomic DNA was demonstrated. Then, the CCK cDNA was applied to quantitate the CCKmRNA. Northern blot analysis showed that the size of CCKmRNA is about 850 nucleotides in length. Developmental changes and regional distribution of CCKmRNA in rat brain were also examined by dot blot hybridization. CCKmRNA was barely detectable in the fetal brain, but started to increase postnatally and attained a plateau level after 20–30 days. Further, the level of CCKmRNA was the highest in the frontal cortex and the lowest in the cerebellum, which correlated with the concentration of CCK.

Key words: cholecystokinin, brain, content, receptor, mRNA
コレシストキニン，脳，濃度，受容体，メッセンジャー RNA

Reprint requests to: Makoto HASEGAWA,
Department of Psychiatry, Niigata University
School of Medicine Niigata City, 951 JAPAN.

別刷請求先：〒951 新潟市旭町通1番町
新潟大学医学部精神医学教室
長谷川まこと

I 緒　　言

コレシストキニン（CCK）は当初消化管ホルモンとして上部小腸粘膜から分離され，胆嚢収縮や膵酵素分泌促進作用のある物質として知られてきたが，比較的最近になって脳内ニューロンにも高濃度に存在することが明らかになり[1]，いわゆる脳腸ペプチドのひとつとみなされるようになった．CCK はそれが超遠心分画法によりシナプス小胞をふくむ画分に多く認められること，Ca^{++} 依存性に K^+ の刺激により放出されること[2]などから，神経伝達物質あるいは調節物質として働いているのではないかとされる．CCK の機能は十分には解明されていないが，中枢神経系に対して抗精神病薬と類似した抑制的な作用を持つこと[3]，中脳辺縁系ニューロンでドパミンと CCK 様免疫活性とが共存していること[4]などの興味深い所見があり，精神分裂病などの精神疾患の成因や病態とつながる可能性があるとされ，注目をあつめている．

我々は CCK の動態を検討するために，実験動物脳で CCK の濃度測定や，CCK 受容体の解析[5]，さらに CCKcDNA を用いて CCKmRNA の測定[6][7]などを行なったので報告する．

II 方　　法

1） CCK 脳内濃度の測定

被験動物は体重 200～300g の Wistar 系雄性ラットを用いた．

ラットは3群に分け，第1群は無処置のコントロール群とし，第2群はハロペリドールを 1mg/kg，第3群はメトアンフェタミンを 7mg/kg，それぞれ連日腹腔内に2～3週間注射した．ラットは最後の注射1時間後に 5kw，1.5秒のマイクロウエーブ照射で屠殺してから断頭した．脳を摘出して，König と Klippel の図譜[8]を参考にしながら，前頭皮質，線条体，中脳辺縁系，海馬の4部位を切り出した．ペプチドの抽出にあたっては Dockray の方法[9]に沿って行なった．

すなわち，それぞれの組織を10倍量の熱湯で3分間抽出し，ポッター型ホモゲナイザーでホモゲナイズし，10.000G 30分間遠心してその上清を CCK8 特異的なラジオイムノアッセイ系での測定に供した．

2） CCK 受容体の解析

被験動物としては体重 300～400g の雄性モルモットを使用した．動物は2群に分け，第1群は無処置のコントロール群とし，第2群にはメトアンフェタミンを 7mg/kg 連日11～15日間腹腔内注射を行った．最後の注射1時間後の午後2時に断頭してただちに脳を取り出し，0～4℃の低温室内で前頭皮質，線条体，中脳辺縁系，海馬，小脳の5部位を切り出した．

受容体標品の調製は主に Saito らの方法[10]に従って行った．切り出した脳組織に10倍量の冷却 50mM トリス緩衝液（pH 7.4）を加え，ポッター型ホモゲナイザーでホモゲナイズし，それを 42.000G，15分，4℃で遠心する．得られた沈澱をさらに10倍量の同じ緩衝液に懸濁させ，また 42.000G，15分遠心する．生じた沈澱をインキュベーションメディウム（118mM Nacl，4.7mM Kcl，5mM $Mgcl_2$，1 mM EGTA，10 mM HEPES，5mg/ml 牛血清アルブミン，0.25mg/ml バシトラシン，pH 6.5）に再懸濁して受容体標品とした．標品は原則として凍結保存せず即座に解析に用いた．

標識としては N-succinimidyl [2, 3-^{3}H] propionate でラベルした sulphated CCK-8（アマーシャム，比放射能 73Ci/mmole）を使用した．受容体解析にあたっては，400μl の系で24℃2時間インキュベートした．その後，標識ペプチドと遊離ペプチドの分離はガラスファイバー紙（GF/B）を用い，15倍量のインキュベーションメディウムを加えて吸引濾過を行って，濾紙を液体シンチレーターに浸してカウントした．非特異的結合を調べるためには sulphated CCK-8 を 1μM，インキュベーションメディウムに加えたものを用いた．

3） CCKmRNA の測定

(a) Southern blot hybridizatin 分析

まず，桑野らがクローニングしたラット CCKcDNA[11]を用いて，ラット遺伝子 DNA 中に CCK 遺伝子が存在することを証明するため，以下の実験を行った．Wistar 系ラット脳から Blin と Stafford の方法[12]に従い，高分子 DNA を抽出し，それを2種の制限酵素 EcoRI と BamHI で切断した．切った DNA 断片を0.5%アガロースゲルで電気泳動し，ニトロセルロース膜上に transfer させた後，^{32}P-CCKcDNA と hybridization を行った．^{32}P-cDNA プローブは CCKmRNA に対する相補的な配列をふくむクローン（pRC-19）から取った 10μg のプラスミド DNA を制限酵素 PstI で切断し，それをアクリルアミドゲル電気泳動して分離後，ニックトランスレーション法でラベルしたものを用いた．

(b) Northern blot hybridization 分析と RNA dot blot hybridization 分析

CCKmRNA を測定する上で dot blot hybridization 分析法を用いるのが可能なことを確認する目的で，まず

Northern transfer による実験を行った．成熟ラット脳から前頭皮質および小脳を切り出し，フェノール，クロロフォルム，イソアミルアルコールを用いて全細胞質 RNA を抽出した[13]．さらに Maniatis らの方法[14]に従って，RNA はホルムアミドで変性後，アガロース電気泳動をし，ニトロセルロース膜上に transfer し，^{32}P-CCKcDNA をプローブとして hybridization を行い，フルオログラフにより CCKmRNA の長さを決定し検討した．

次に発達期動物脳の CCKmRNA の変化を調べるために，胎仔，生後1日，5日，10日，20日，40日，60日，90日のラットの全脳を取り出し，上記と同様に全細胞質 RNA を抽出した．RNA は Thomas の方法[15]に従いホルムアミドで変性後，直接ニトロセルロース膜上に dot blot し，^{32}P-CCKcDNA と hybridization を行って，CCKmRNA の濃度を測定した．

また，動物脳の各部位別の CCKmRNA の差異を調べた．成熟ラット脳とモルモット脳から前頭皮質，小脳，海馬，線条体の各部を切り出し，同様に細胞質 RNA を抽出して dot blot hybridization 分析を行った．

III 結　　果

1) CCK 脳内濃度（ラット）

表 1 にラット脳内各部における CCK 濃度をコントロール群（5匹），ハロペリドール投与群（4～5匹），メトアンフェタミン投与群（5匹）に分けて示した．いずれも CCK 脳内濃度は前頭皮質で最も高く，次いで線条体，海馬，中脳辺縁系の順であった．動物屠殺の際にマイクロウエーブ照射を行ったが，断頭屠殺の動物脳で測った CCK 値（前頭皮質で 500ng/g tissue 前後）より数倍高い値が得られた．

2) CCK 受容体の解析（モルモット）

図 1 にモルモット大脳を受容体標品として用いた飽和曲線の Scatchard plot を示した．ほぼ単一直線の plot が得られた．

図 2 は非標識リガンドを加えた displacement expe-

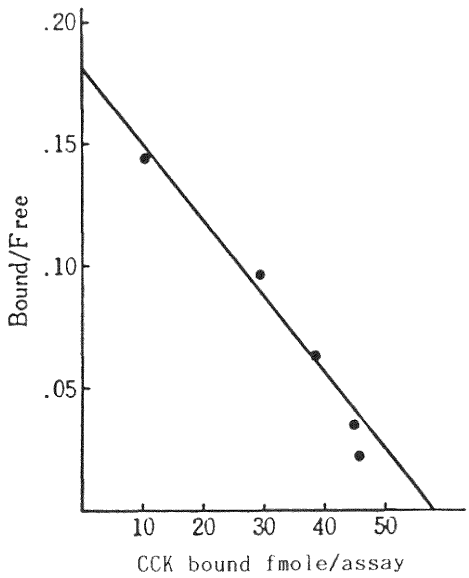


図 1 Scatchard plot of ^{3}H-CCK8 specific binding to guinea pig brain membrane. (pooled whole cerebrum)

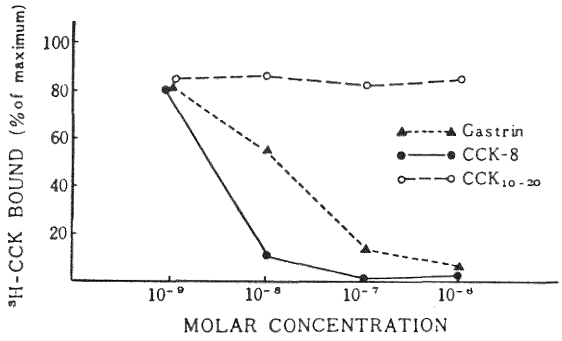


図 2 Inhibition of specific ^{3}H-CCK8 binding to guinea pig cerebral cortex membrane by unlabelled CCK analogues.

表 1 CCK concentration in rat brains (ng/g tissue)

	Control group	Haloperidol group	Methamphetamine group
Frontal cortex	1,992±448	1,750±332	1,808±325
Striatum	1,103±184	998±174	1,012±121
Mesolimbic area	385± 25	313± 77	418±117
Hippocampus	830±264	732±259	690±208

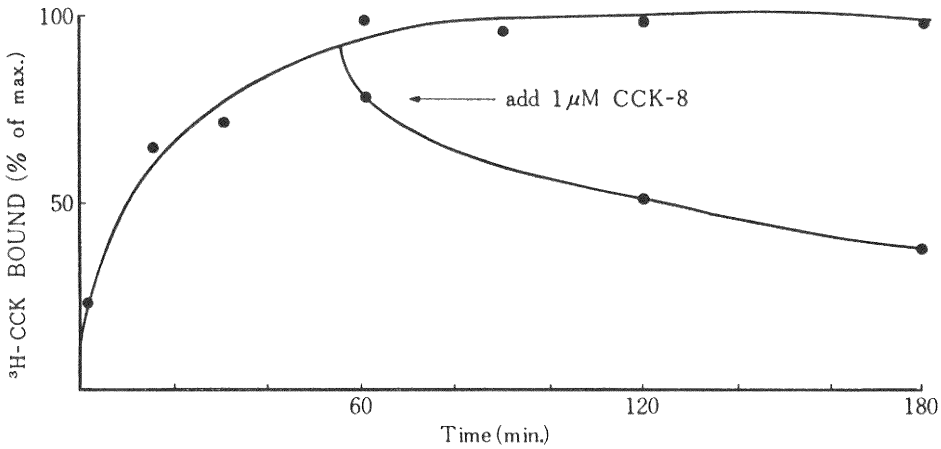


図 3 Time course of ^{3}H−CCK8 binding to and dissociation from guinea pig membrane preparation.

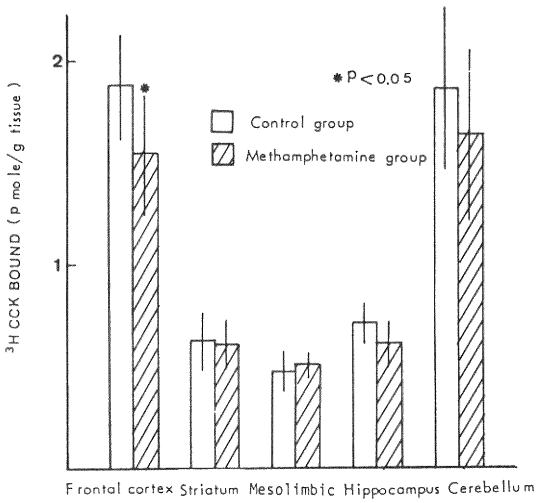


図 4 Specific ^{3}H−CCK8 binding to various region samples from guinea pig brains. (control group vs. methanphetamine group)

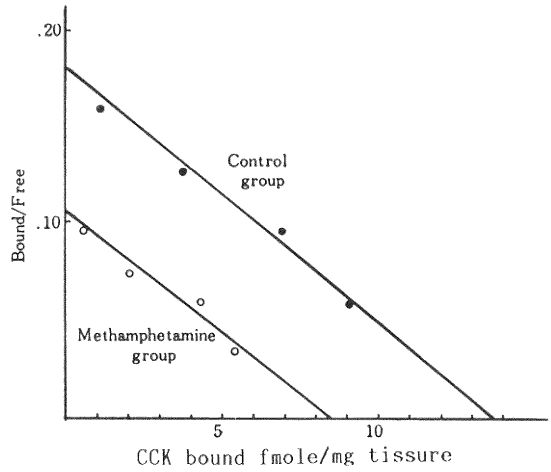


図 5 Scatchard plot of ^{3}H−CCK8 specific binding to guinea pig frontal cortex membrane. (a typical experiment)

riment である. CCK 関連ペプチドであるとされる gastrin でも sulphated CCK8 でも結合の阻害が認められる. CCK8 よりもN端側の CCK 断片である CCK_{10-20} ではそれがみられない.

図 3 は ^{3}H-CCK8 濃度を 0.4nM として結合の時間経過を追ったものだが, 60分で結合はほぼ飽和状態に達する. 途中で 1μM の非標識 sulphated CCK8 を加えると特異的結合が減少してくる.

図 4 はモルモットの脳各部位 (各4～5匹) での CCK の特異的結合を示している. (^{3}H-CDK8 0.25nM) モルモットでは前頭皮質と並んで小脳でも CCK の結合が高いことがわかる. またメトアンフェタミン投与群の前頭皮質において特異的結合の有意の減少を認める.

図 5 には同時に並行して行った2群 (コントロール, メトアンフェタミン投与) の Scatchard plot を提示した.

3) CCKmRNA の測定

(a) Southern blot hybridization 分析

ラットの遺伝子 DNA を BamHI で切断し ^{32}P-

CCKcDNA との hybridization を行った Southern blot hybridization 解析ではほぼ均質な濃度の2本のバンドが観察された．EcoRI での切断では単一のバンドが認められた．

(b) Northern blot hybridization 分析と RNA dot blot hybridization 分析

Northern transfer 分析の結果を図 6 に示す．前頭皮質から抽出した細胞質 RNA と CCKcDNA との hybridizationで CCKmRNA の長さは約850ヌクレオチドであることが示された．CCK 含量が極く少ないとされる小脳の細胞質 RNA との hybridization ではバンドは認められなかった．図 6 に示されるごとく，CCKmRNA 以外のバンドが観察されなかったことにより，dot blot hybridization を用いて CCKmRNA の濃度の測定を行うのが可能であろうと考えられた．

そこで RNA dot blot hybridization を行い，ラット脳の発達に応じた CCKmRNA 濃度の変化を観察した（図 7）．胎生期，新生期には CCKmRNA は微量にしか存在しないが，生後次第に増加してゆき，20～30日でほぼプラトーになることがわかる．同じく dot blot hybridization で成熟ラット脳各部の CCKmRNA 濃度の差異をみた結果を図 8 に示した．前頭皮質で高値

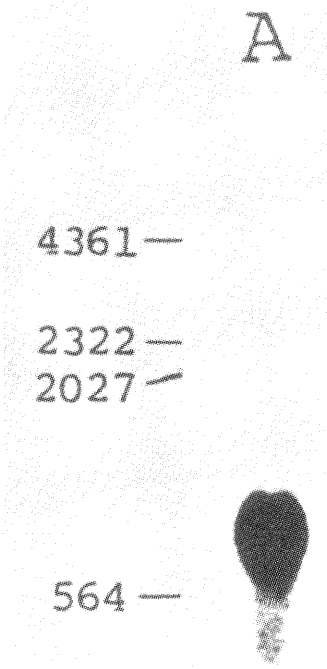


図 6 Northern blot analysis of CCKmRNA.
(A) Frontal cortex of rat brain (20 μg of cytoplasmic RNA per lane)
(B) Cerebellum of rat brain

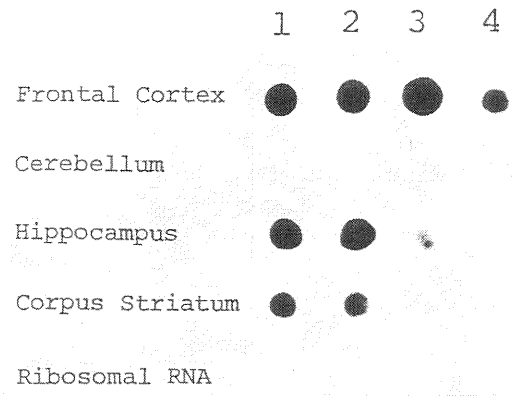


図 8 Reginal distribution of CCKmRNA in rat brains. Cytoplasmic RNA from various regions of rat brains was analyzed by dot blot hybridization. (12.5 (1), 6.25 (2), 3.13 (3) and 1.56 (4) μg of cytoplasmic RNA per dot blot)

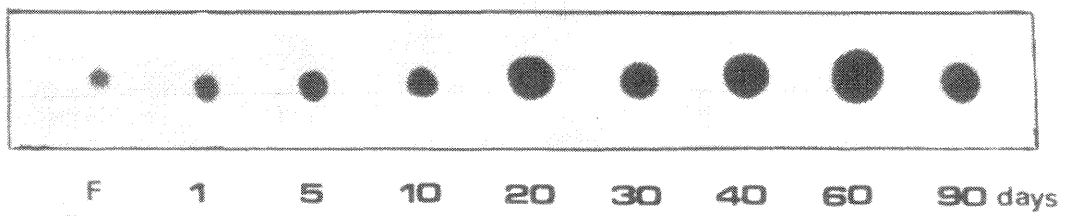


図 7 Developmental changes of CCKmRNA in rat brains. Cytoplasmic RNA from developing rat brains, fetal (F) and postnatal (1–90days), was spotted on a nitrocellulose membrane and hybridized with ^{32}P-CCK cDNA. (10 μg of cytoplasmic RNA per dot blot)

であり，次いで海馬，線条体，小脳の順となっている．

IV 考　　察

1) CCK 脳内濃度の測定

ハロペリドール投与群では前頭皮質と中脳辺縁系で，またメトアンフェタミン投与群では海馬でそれぞれ CCK 濃度の低下をみたが，推計学的に有意とは言えず，抗精神病薬や覚醒剤などの向精神作用のある薬剤が脳内 CCK 量に変化をあたえることは明確には示されなかった．脳内 CCK の部位別の濃度勾配はこれまで Beinfeld[1] や Dockray ら[16] が報告しているものと比較的一致していた．また断頭屠殺で測った CCK 値との差は Govoni ら[17] も述べているようにマイクロウエーブ照射で組織の分解酵素の即時的な不活性化がおこるためではないかと考えた．

2) CCK 受容体解析

^{3}H-CCK8 の飽和結合実験の Scatchard plot が直線性を呈したことは結合部位が単一であることを示唆している．結合の時間経過をみると比較的速く，約60分で反応は飽和に達しており，非標識ペプチドの付加での特異的結合の減少は反応の可逆性を示す．**図 4** のモルモット脳各部位の特異的結合の分布は前頭皮質と並んで小脳でも CCK の結合が高いことをあらわしている．これはラット脳の受容体と異なり，Mantyh ら[18] がモルモット脳の autoradiography で示していることと合致する．また，メトアンフェタミン投与群の前頭皮質の特異的結合の減少を認めたが，**図 5** の Scatchard plot ではメトアンフェタミン例ではコントロールに比して解離定数に変化はなく，総結合数の減少が認められている．コントロール群は Bmax 13.85±2.45 (pmole/g tissue) Kd 2.22±0.52 (nM)，メトアンフェタミン群では Bmax 9.20±1.44，Kd 2.28±0.65 で Bmax に約30%の差がある．

薬物投与による CCK 受容体の変化に関しては Chang ら[19] は ^{125}I-CCK を用いて，慢性にハロペリドール投与をしたモルモット脳の前頭皮質と中脳辺縁系領域で有意に受容体が増加していると報告している．彼らはドパミンの機能低下が CCK 受容体数増加を引き起こすとしており，脳内ドパミン系と CCK の相関の現れだとしている．我々の報告は逆にドパミン作動薬であるメトアンフェタミン長期投与下での CCK 受容体数の低下を観察したものである．メトアンフェタミン長期投与動物は精神分裂病の実験動物モデルとして用いられるが，分裂病患者の死後脳で前頭葉と海馬で CCK 結合が低下していたとの報告[20] もあり，CCK がドパミンとともにある種の分裂病の病態，病因に何らかのかかわりを持つことをうかがわせる．

3) CCKmRNA の測定

(a) Southern blot hybridization 分析

ラット遺伝子 DNA を CCKcDNA をプローブとして分析した実験で，ラット遺伝子 DNA 中に CCKcDNA に対応するひとつの塩基配列が存在すること，すなわち，CCK 遺伝子の存在が示された．BamHI 切断で2本のバンドが観察されたのは BamHI site を1カ所もつイントロンの存在により説明可能である．

(b) Northern blot hybridization 分析と RNA dot blot hybridization 分析

Northern transfer の結果から読まれた CCKmRNA の長さ（850ヌクレオチド）は以前に得た，脳ミクロゾーム画分の poly (A) RNA を用いて行った実験の結果と一致する所見であった．

dot blot hybridization でラット脳の発達をおって CCKmRNA の変化をみた（**図 7**）が，我々の結果は Brandt[21] や Varro ら[22] がラジオイムノアッセイを用いて，発達期動物脳の CCK 様活性の増加を報告しているものとも傾向が合致していた．これはラットでは CCK 濃度が主に転写の段階で制御されることを示唆するとともに，CCK が脳の分化成熟と関連した機能を持つ可能性を示している．

また，成熟ラット脳各部の CCKmRNA 濃度の差異は**表 1** の CCK 濃度の勾配や Beinfeld[1] や Dockray ら[16] の報告の CCK 濃度の分布とも比較的一致し，やはり，上述の制御を支持するものである．

また，モルモットの脳の各部の CCKmRNA を測定したところ小脳において前頭皮質に次ぐ CCKmRNA 濃度が観察された．(文献6参照) モルモット小脳に CCK は少量しか存在しないのにもかかわらず，CCKmRNA が高値であることの理由は現在のところ不明である．Gubler ら[23] は豚の脳で CCKmRNA を調べ小脳で大脳皮質に次ぐ高い値を観察している．彼らは CCK 濃度と mRNA 値の解離は豚脳各部位で CCK 発現に差があるために生じるとしているが，それには，翻訳の効率がその組織によって異なる，ペプチドの分解速度あるいは合成部位からの移動の速さに差がある，転写後の processing に部位にはよる違いがあるなどの可能性が考えられる．さらにこのように CCK 発現に動物間で差異があることの意味付けも今のところはっきりしない．なお，モルモットにおいて小脳の CCK 受容体結合は前頭皮質に匹敵

しており，受容体の分布が CCKmRNA の濃度と比較的近いのも興味を引く点である．

V 結　　語

実験動物（ラット，モルモット）を用いて脳内コレシストキニン（CCK）動態を調べ以下の結論を得た．

1．ラット脳の CCK 濃度は前頭皮質で高値であり，次いで線条体，海馬，中脳辺縁系の順であった．

2．ハロペリドール長期投与ラットでは前頭皮質と中脳辺縁系で，メトアンフェタミン長期投与ラットでは海馬で，それぞれ CCK 濃度の低下をみたが推計学的に有意ではなかった．

3．モルモット脳から得た膜標品を用い，^{3}H-CCK8 をラジオリガンドとして受容体結合実験を行って調べたところ，結合は60分でほぼ飽和に達し，非標識ペプチドを加えると可逆的な解離を認めた．飽和結合実験の Scatchard plot は単一直線を示した．

4．メトアンフェタミンを長期投与したモルモットの脳各部位の受容体結合をコントロールと比較すると，前頭皮質で有意の低下がみられた．Scatchard plot で検討すると受容体数の低下があるとみなされた．これは分裂病のモデルとされるメトアンフェタミン長期投与動物脳で CCK 動態が変化していることをしめすものと考えた．

5．CCKcDNA とラット遺伝子 DNA との Southern blot hybridization で観察されたバンドからラット遺伝子 DNA 中に CCK 遺伝子が存在することが示された．

6．ラット脳から抽出した細胞質 RNA を用いた Northern transfer 実験によると CCK mRNA の長さは約850ヌクレオチドであった．

7．dot blot hybridization 法で発達期ラット脳の CCKmRNA の変化を調べた．胎生期・新生期には CCKmRNA は微量にしか存しないが，生後次第に増加し，20～30日ほぼプラトーに達した．これより CCK が脳の分化・成熟に関与する可能性が考えられた．

8．同様な方法で調べた成熟ラット脳各部の CCKmRNA 濃度は CCK の濃度と比較的一致しており，ラット脳内の CCK 濃度は主に転写の段階で制御されていると判断された．

稿を終えるにあたり本研究を御指導くださいました新潟大学脳研究所神経薬理学部門高橋康夫教授に深謝致します．また，御校閲頂いた医学部精神科飯田真教授，ご協力頂いた大塚アッセイ研究所橋村悦朗博士，大阪大学癌研究施設浜岡利之教授さらに，新潟大学脳研究所神経薬理学部門の諸先生方に深謝致します．

参 考 文 献

1) **Beinfeld, M.C.:** Cholecystokinin in the central nervous system: a minireview, Neuropeptides, **3**: 411～427, 1983.

2) **Emson, P.C., Lee, C.M. and Rehfeld, J.F.:** Cholecystokinin octapeptide: vesicular localization and calcium dependent release from rat brain in vitro, Life Sci., **26**: 2157～2163, 1980.

3) **Van Ree, J.M., Gaffori, O. and De Wied, D.:** In rats, the behavioral profile of CCK-8 related peptides resembles that of antipsychotic agents, Europ. J. Pharmacol., **93**: 63～78, 1983.

4) **Hökfelt, T., Rehfeld, J.F., Skirboll, L., Ivemark, B., Goldstein, M. and Markey, K.:** Evidence of coexistence of dopamine and CCK in meso-limbic neurones, Nature, **285**: 476～478, 1980.

5) **長谷川まこと，高橋康夫，浜岡利之：** 脳におけるコレシストキニンの動態 ―メトアンフェタミンとハロペリドール長期投与の影響―，精神薬療基金年報，**15**: 129～133, 1983.

6) **長谷川まこと，桑野良三，薄井 宏，荒木一明，高橋康夫：** Cholecystokinin の cDNA クローニングとその応用，精神薬療基金年報，**16**: 94～99, 1985.

7) **Hasegawa, M., Usui, H., Araki, K., Kuwano, R. and Takahashi, Y.:** Developmental and regional changes of cholecystokinin mRNA in rat brains, FEBS Lett., **194**: 224～226, 1986.

8) **König, J.F.R. and Klippel, R.A.:** The rat brain: A stereotaxic atlas of the forebrain and lower parts of the brain stem, 1963.

9) **Dockray, G.J.:** Cholecystokinin in rat cerebral cortex: identification, purification and characterization by immunochemical methods, Brain Res., **188**: 155～165, 1980.

10) **Saito, A., Goldfine, I.D. and Williams, J.A.:**

Characterization of receptors for cholecystokinin and related peptides in mouse cerebral cortex, J. Neurochem., **37**: 483～490, 1981.

11) **Kuwano, R., Araki, K., Usui, H., Fukui, T., Ohtsuka, E., Ikehara, M. and Takahashi, Y.**: Molecular cloning and nucleotide sequence of cDNA coding for rat brain cholecystokinin precursor, J. Biochem., **96**: 923～926, 1984.

12) **Blin, N. and Stafford, D.W.**: Isolation of high-molecular-weight DNA, Nucleic Acids Res., 3: 2303～2308, 1976.

13) **Sakimura, K., Yosida, Y., Nabeshima, Y. and Takahashi, Y.**: Biosynthesis of wheat germ extract directed with poly (A)-containing RNA from rat brain, J. Neurochem., **34**: 687～693, 1980.

14) **Maniatis, T., Fritsch, E.F. and Sambrook, J.**: Molecular cloning, Cold Spring Harbor Laboratory, New York, 1982.

15) **Tomas, P.S.**: Hybridization of denatured RNA and small DNA fragments transferred to nitrocellulose, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, **77**: 5201～5205, 1980.

16) **Dockray, G.J.**: Cholecystokinin, Brit. Med. Bull., 38: 253～258, 1982.

17) **Govoni, S., Yang, H.-Y.T., Bosio, A., Pasinetti, G. and Costa, E.**: Possible interaction between cholecystokinin and dopamine, Reguratory Peptides: from Molecular biology to function, ed by Costa, E. and Trabucchi, M. Ravan Press, New York. 437～443, 1982.

18) **Mantyh, C.R. and Mantyh, P.W.**: Differential localization of cholecystokinin-8 binding sites in the rat vs. the guinea pig brain, European J. Parmacol., **113**: 137～139, 1985.

19) **Chang, RS.L., Lotti, V.L., Martin, G.E. and Chen, T.B.**: Increase in brain ^{125}I-cholecystokinin receptor binding following chronic haloperidol treatment, intracisternal 6-hydroxydopamine or ventral tegmental legions, Life Sci., **32**: 871～873, 1983.

20) **Farmery, S.M., Owen, F., Poulter, M. and Crow, T.J.**: Reduced high affinity cholecystokinin binding in hippocampus and frontal cortex of schizophrenic patients, Life Sci., **36**: 473～477, 1985.

21) **Brandt, S.T.**: The post-natal development of cholecystkinin-like activity in the brain and small intestine of the rat, J. Physiol., **326**: 425～433, 1982.

22) **Varro, A., Bu'lock, A.J., Williams, R.G., and Dockray, G.J.**: Regional differences in the development of cholecystokinin-like activity in rat brain, Dev. Brain Res., **9**: 347～352, 1983.

23) **Gubler, U., Chua, A.O., Young, D., Fan, Z.-W. and Eng, J.**: Cholecystokinin mRNA in porcine cerebellum, J. Biol. Chem., **262**: 15242～15245, 1987.

（平成元年2月6日受付）