

[総説] 松本歯学 4 : 1 ~ 8, 1978

P 物 質

野 村 浩 道

松本歯科大学 口腔生理学教室

Substance P

HIROMICHI NOMURA

Department of Oral Physiology, Matsumoto Dental College

はじめに

昨年第27回国際生理科学会議(通称国際生理学大会)の衛星シンポジウムの一つとして、英国のブリストルで行われた第1回国際口腔生理学シンポジウムに出席した著者は、カロリンスカ研究所を中心としたスウェーデンの研究者達のP物質の蛍光抗体法や、ラジオイムノアッセイによる研究成果を知り、このP物質が痛覚神経線維の神経伝達物質であるに違いないとの印象を深く受けた。専門外の分野のことであり、十分それらの内容を理解できたといえる自信はないが、歯科医学と痛覚は切っても切れない関係にあるだけに、P物質についての研究の紹介を敢えて試みる次第である。

1. P物質の発見とその後の研究経過

1930年、ロンドンハムステッドのDaleの研究室の大学院生であったvon Eulerは、迷走神経刺激による小腸からのアセチルコリン(Ach)の遊離についての研究をしていた。彼は、この小腸の収縮がAchと拮抗するアトロピンによって抑制されず、またヒスタミンによって起こるものではないことから何か未知の物質によるものと考え、これに"P"物質あるいは"P"標本の名称をつけ、

当時主任助手だったGaddamとともにこのP物質(以下SPと呼ぶ)の分析を試みた。そして彼らは、SPが脳に多量に存在し、また血圧降下作用をもつ物質であることを見いだすとともに、トリプシンで失活することからペプチドであることを推定した⁹⁾。

1953年、Pernowは中枢神経内のSPの分布を調べ、これが視床下部と脊髄後根に多く存在することを見いだした³⁰⁾。SPが脊髄後根に多く存在することは、この物質が第一次感覚ニューロンの伝達物質であることを示唆しており、この示唆は同年Lembeck²³⁾によってなされ、その後東京医科歯科大学薬理学教室大塚教授ら³²⁾やHököfeltら¹⁷⁾によって実証された。

SPの精製は、ハーバード医科大学の学生だったLeemanの卒業論文の研究に始まったものである。当時彼女はACTH(副腎皮質刺激ホルモン)を放出させるcorticotropin-releasing factor(LRF)の抽出精製を視床下部から行うべく実験を行っていたところ、抽出物質が極めて強い唾液分泌作用をもつことを見出した²²⁾。その後Changが彼女の協同研究者となり、Dr. Kaplanの援助によって大量の視床下部を用いて抽出が行われ、研究は一挙に進展してSPが分子量1340のペプチドであることが決定された⁵⁾。なお、LembeckとStarke²⁵⁾によってLeemanらの見出した唾液

(1978年4月28日受理)

分泌物質がSPと同一物質であることが示されている。

SPのアミノ酸配列も、精製したSPを大量に入手することがむずかしかつたため、いろいろの曲折を経たが、ChangらはNiallの協力を得て1971年にこれを決定することが出来た⁴⁾。また同年、Tregearらによって合成も行われた⁴⁾。なお2年後には、Studerらが馬の小腸からSPを抽出精製し、Chang達が視床下部から抽出精製したSPと同じアミノ酸配列をもつ同一物質であることを示している³⁹⁾。

表1. P物質の発見と研究経過

活性発見	von Euler & Gaddam	1931
ペプチドであること	von Euler	1936
を決定		
視床下部での検出	Pernow	1953
唾液分泌作用発見	Leeman & Hammerschlag	1967
唾液分泌物質と	Lembeck & Starke	1968
P物質との関連		
視床下部からの単離	Chang & Leeman	1970
アミノ酸配列決定	Chang, Leeman & Niall	1971
P物質の合成	Tregear, et al.	1971
小腸からの単離	Studer, et al.	1973

2. SPおよび関連ペプチドの構造と活性

SPはアミノ酸11個からなるペプチドで、タキ

キニン (tachykinin) とよばれるキニンに属する。タキキニンに属するSP関連ペプチドには、SPのほかいくつかのものが、いろいろの動物の臓器から抽出精製され、構造決定や合成まで一部行われている⁸⁾。また、SP関連ペプチドの作用の違いや活性の強弱から、SPの構造と活性との関連が調べられている⁸⁾。

SP発見のきっかけがそうであったように、SPの構造と活性との関連は、最初ウサギやモルモットの小腸に対しての収縮作用について調べられていたが、今日では脊髄後根ニューロンなどを用いて、電気生理学的にも調べられている²⁰⁾。表2は、SPおよび関連ペプチドのアミノ酸配列と相対活性をまとめたもので、相対活性の左欄は脊髄運動ニューロンに対する脱分極作用、右欄はモルモット回腸に対する収縮作用を示す。C末端に共通構造 $-\text{Phe}-\text{X}-\text{Gly}-\text{Leu}-\text{Met}-\text{NH}_2$ (X=Ile, Try またはPhe)をもつペプチドは、いずれも活性を有していることがわかる。

3. 体内におけるSPの分布

a. 実験方法

体内各臓器におけるSPの存在量と存在部位は、それぞれ放射免疫法 (radioimmunoassay) と蛍光抗体法 (fluorescent antibody technique) によって調べることが出来る。前者は生化学的方法であり、後者は組織化学的方法である。この二つ

表2. SPおよび関連ペプチドのラット脊髄運動ニューロンに対する脱分極作用(左)およびモルモット回腸に対する収縮作用(右)

	相対活性 (Substance P = 1)	
H-Arg-Pro-Lys-Pro-Gln-Gln-Phe-Phe-Gly-Leu-Met-NH ₂	1.0	1.0
H-Pro-Lys-Pro-Gln-Gln-Phe-Phe-Gly-Leu-Met-NH ₂	0.6-0.9	1.0
H-Lys-Pro-Gln-Gln-Phe-Phe-Gly-Leu-Met-NH ₂	0.4-1.0	1.0
H-Pro-Gln-Gln-Phe-Phe-Gly-Leu-Met-NH ₂	0.8-1.0	0.4
H-PCA-Gln-Phe-Phe-Gly-Leu-Met-NH ₂	2-12	1.7
H-PCA-Phe-Phe-Gly-Leu-Met-NH ₂	5-12	2.0
H-Phe-Phe-Gly-Leu-Met-NH ₂	<0.02	0.01
H-Phe-Gly-Leu-Met-NH ₂	<0.0002	0.01
H-Gly-Leu-Met-NH ₂	<0.00008	0.01
H-Tyr-Arg-Pro-Lys-Pro-Gln-Gln-Phe-Phe-Gly-Leu-Met-NH ₂	0.5	0.6
H-Arg-Pro-Lys-Pro-Gln-Gln-Phe-Phe-Gly-Leu-Leu-NH ₂	0.5	0.3
H-Arg-Pro-Lys-Pro-Gln-Gln-Phe-Phe-Gly-Leu-NH ₂	<0.0005	0.003

PCA: pyrrolidone carboxylic acid.

の実験方法は、いずれも SP の抗体を使用するが、純粋な SP が得られるまでは SP に特異的な抗体を作ることが出来なかつたのでつい最近まで行うことが出来なかつた。だが、Chang ら⁴⁾によって、SP のアミノ酸配列が決定され、また Tregear ら⁴⁾によって合成が行われるようになるに及んで可能となった。

Powell ら³⁵⁾によって開発された方法の概略はつぎのようなものである。SP はアミノ酸 11 個のペプチドであるが、このように小さいペプチドに対する抗体は SP に十分な親和性をもたない。そこで彼らは架橋試薬で処理して SP をウシ血清アルブミンに結合させたのち、それを精製してウサギに皮下注射して抗体を作らせるようにした。彼らの最近の報告によると、血清アルブミンより血清グロブリンを用いた方がよく、またウサギよりモルモットの方がよいらしい³⁶⁾。なお架橋試薬で SP と血清アルブミンまたは血清グロブリンを結合させる際、結合したかどうかを判定するために SP を ¹²⁵I で標識する必要があるが、SP は ¹²⁵I を結合するチロジン (Tyr) をもっていない。そこで SP の 8 番目のフェニルアラニン (Phe) を Tyr に置換した合成 SP 類似物質を用いてこれに ¹²⁵I をくっつけ、SP の代りに用いるようにする。2 ~ 3 週間おきに繰り返して皮下注射を 4 回行うと、十分な親和性をもつ抗体が得られる。このような方法で作られた抗体は、physalemin, eledoisin などの SP 関連ペプチドとは免疫反応を生じないので、SP を特異的に検出することが出来る³⁶⁾。

b. 内臓および歯髄における SP の分布

古くから、SP は腸と中枢神経に多く存在することが知られている。表 3 は、内臓諸器官、皮膚および歯髄における SP 濃度を示すが、腸、とくに十二指腸および歯髄に SP が豊富に存在することがわかる。腸および歯髄について多い組織としては、鼻と足裏の皮膚、前立腺、陰茎などが挙げられる。

腸では、SP は神経叢の神経細胞体、粘膜下の神経線維および内分泌性細胞中にみられる。腸の神経叢には、粘膜下神経叢 (Meissner 神経叢) と腸筋層間神経叢 (Auerbach 神経叢) とがあるが (図 1)、SP 生産ニューロンの細胞体は後者の神経叢中にみいだされる³⁰⁾。SP を含んでいる内分泌性

細胞は、大腸や小腸の上皮層にあるセロトニン分泌性のクローム親和性細胞 (Chromaffin cell) と同一の細胞と考えられている⁴⁰⁾。

歯髄における SP は、細い神経線維中にみられる³¹⁾。

表 3. イヌの各臓器の SP の分布
(数字は ng sp/g extract* を示す)

気管	0.2	陰茎	0.9
肺	0.07	舌	0.2
腎臓	0.1	食道	0.4
心臓	0	胃体	0.7
動脈	0	幽門部	1.3
副腎	0.5	十二指腸	20.6
鼻	1.1	空腸	7.5
皮膚		回腸	8.9
足裏	1.0	大腸	7.3
背	0.1	直腸	8.5
膀胱	0.4	膵臓	0.3
前立腺	1.7	歯髄	29.0**
精巣	0.04		

[Nilsson & Brodin (1977)²⁸⁾より]

* 抽出は組織を pH 4.0 の沸騰した湯にて 10 分浸して行った

** ネコにおける結果 [Olgart, et al. (1977)³¹⁾より]

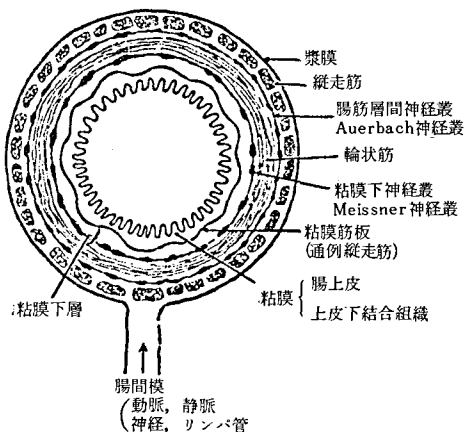


図 1: 胃、小腸および大腸壁の構造模式図

c. 脳における SP の分布

脳における SP の分布は、SP を含む神経細胞体のある部位と、SP を含む神経末端のある部位とに分けて調べられている。前者は SP を生産するニューロンの存在する部位であり、後者は SP を貯えていて必要に応じて分泌する部位と考えられている。

SP を含む神経細胞は、中脳の被蓋背側核 (Nucleus tegmenti dorsalis), 脚間脚 (Nucleus interpeduncularis), 間脳の手綱 (Habenula), 分界条床核 (bed nucleus of stria terminalis), 大脳辺縁葉の扁桃体 (Corpus amygdaloideum) など検出されている¹⁶⁾。

SP を含む神経線維が豊富にみられるところは、延髄の三叉神経膠様質 (Substantia gelatinosa nervi trigemini), 後交連核 (Nucleus commissuralis), 孤束核 (Nucleus tractus solitarii), 三叉神経脊髄路核 (Nucleus tractus spinalis nervi trigemini) など、中脳の中心灰白質 (Substantia grisea centralis), 黒質の網様層 (Zona reticulata of Substantia nigra), 脚間核など、間脳の内側膝状体 (Corpus geniculatum mediale), 前視床下野 (Area hypothalamica anterior), 内側視索前野 (Area preoptica medialis), 弓状核 (Nucleus arcuatus), 手綱, 室周核 (Nucleus periventricularis), 分界条床核など、大脳辺縁葉の扁桃体, 中隔 (Septum pellucidum) などが挙げられている¹⁶⁾。

表4, 5は、脳におけるSP量を生化学的方法で定量した結果を示す。SPの総量は、下部脳幹 (中脳, 橋, 延髄) でもっとも多いが、組織湿重量当りの濃度は視床下部でもっとも高い。一方、大脳や小脳では濃度は低い。また局所的には、黒質網様層でもっとも高い。この表には大脳辺縁葉の扁桃体のSP量が記載されていないが、最近のBen-Ariらの研究²⁾によると、扁桃体内側核 (Nucleus mediale)のSP量は黒質網様層のSP量に匹敵するという。

SPは神経細胞体で生産され、軸索輸送によって神経末端まで運ばれ貯えられているらしく、神経細胞体と神経末端間の線維連絡を切断すると、神経末端のSPが消失する。この方法を用いて、SP生産部位とSP貯蔵部位との関連を調べた結果によると、黒質のSPは線状体 (Corpus striatum)³⁾, 扁桃体内側核のSPは分界条床核²⁾, 脚間核のSPは手綱²⁶⁾から来ると推定されている。なお、視床下部のSPは、視床下部を周囲から切り離しても減少しないことから、SP生産ニューロンの細胞体は視床下部内にあると考えられている²⁷⁾。

d. 脊髄および末梢神経節におけるSPの分布

表4. ネズミ脳におけるSPの分布

	SP	
	pmol/10 mg wet wt	pmol/region
視床下部	2.08	4.5
視索前野	1.99	4.1
中 脳	1.81	25.3
橋, 延髄	1.50	31.4
中 隔	1.16	2.0
分界条	0.94	3.4
視 床	0.63	4.9
嗅 球	0.20	1.2
大脳皮質	0.13	13.6
小 脳	0.02	0.5

[Mroz, et al. (1977)²⁷⁾より]

表5. 微量脳組織片による脳各部のSPの濃度 (pmol/mg 蛋白)

下部脳幹 (中脳, 橋, 延髄)		
黒質 網様層		11.38
緻密層		2.98
脚間核		5.90
赤 核		1.34
中心灰白質		2.94
分界条床核		3.27
腹側被蓋		2.22
間 脳		
内側膝状体		0.78
中 隔		3.57
視索前野		4.36
室周核		3.28
前視床下野		3.16
弓状核		2.49

[Mroz, et al. (1977)²⁷⁾より]

脊髄におけるSPの分布については、古くより白質よりは灰白質に、また前角よりは後角に多く存在することが知られている²³⁾³⁴⁾。Rexed³⁷⁾の脊髄灰白質層構造の分類 (図2)のI, II層, すなわち膠様質 (Substantia gelatinosa)の部分に、SPを含む神経線維 (SP活性線維)の密な叢がある。しかし、III, IV層の外側部, V~VII層, IX層, X層にもSP活性線維はみられ、SP活性線維は前角の運動ニューロンのまわりにかなり密に見られる。また、後根からの神経線維の入り路である Lis-

sauer 束にも SP 活性線維が多数見られる¹⁰⁾。

後根脊髄神経節やそれと相同の三叉神経節には、SP を含む神経細胞体が多数存在する。Chan-Palay と Palay⁶⁾によると、成熟ラットの脊髄神経節には平均 250 個の SP 活性神経細胞体が見いだされる。細胞体の直径は 10~20 μm と小型(B型)であり、Hökfelt ら¹⁶⁾によると、三叉神経節では全体の神経細胞体の 20%以上が SP 活性であったという。

交感神経節についても SP 活性ニューロンの存在が検討されているが、交感神経節には SP 活性線維はみられるが、SP 活性神経細胞体は存在しない¹⁵⁾。

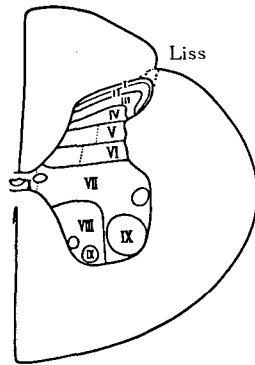


図 2：脊髄灰白質における層構造の分類
I~X：Rexedの分類による層の番号
Liss：Lissauer束

4. 生体における SP の役割

前項で述べた如き SP の生体内の分布についての知見は、SP の役割について多くの示唆を与えてくれる。たとえば、脊髄神経節や三叉神経節に SP 生産ニューロンが存在し、それらの軸索が脊髄後角の膠様質や三叉神経脊髄路核に終止していることは、SP が痛覚一次ニューロンの伝達物質であることを示唆しており、脳において、尾状核、手綱、分界条床核に SP ニューロンがあり、それぞれの軸索が黒質、脚間核、扁桃体に終止していることは、SP が系統発生的に古い脳における伝達物質であることを示唆している。また、腸の Auerbach 神経叢に SP 生産ニューロンがあることは、腸蠕動運動と SP との関連を示している。しかし、これらの示唆にはそれぞれ生理学的実験の裏付けが必要であり、以下に述べる研究は、い

ずれもその点を明らかにするために行われたものといえる。

a. シナプス伝達物質の候補としての SP

1935年 Dale⁷⁾は感覚ニューロンの伝達物質に関して重要な示唆を与えている。それは、一次感覚ニューロンの軸索分枝は皮膚血管を支配しており、軸索反射によって末梢血管を拡張する働きをもっているため、この反射に関与する物質が明らかにされれば、脊髄内感覚ニューロン終末から放出される伝達物質を解明することになるであろうという示唆である。この示唆に基づきウシ脊髄後根中に血管拡張作用を示す物質のあることを見いだした Lembeck²³⁾は、この物質が SP であり、SP は感覚ニューロンの伝達物質であろうとの仮説を発表した。しかし、その後 SP の中樞ニューロンに対する作用を証明することができなかったため、この仮説は十分な支持を得られなかった。

Lembeckの仮説が実証されたのは、Otsuka らの研究によってである。1970年頃、SP は未だ純粋なものが入手できなかったが、SP によく似たカエルの皮膚から得られる Physalmin という SP 関連ペプチドは、すでに構造も決定され、合成も行われていた。そこで、Otsuka らは、Physalmin を用いてカエル脊髄前根ニューロンに対する作用を調べたところ、当時一次感覚ニューロンの伝達物質ではないかと考えられていた L-グルタミン酸塩の 500 倍の力価で脱分極作用を示すことを見いだした²⁰⁾。この実験結果に力を得た Otsuka らは、ウシ後根からモルモットの回腸を収縮し、ウサギの血圧を下降させ、キモトリプシンで失活する SP とみなされる物質を抽出し、この物質が Physalemin と同様にカエル脊髄運動ニューロンを脱分極することを見だし、Lembeck の仮説を実証した²²⁾。彼らはその後、合成 SP がラット脊髄運動ニューロンに対し L-グルタミン酸塩の 1,000 倍~9,000 倍の力価で脱分極作用をもつことを示している²⁰⁾。

二次感覚ニューロンに対する SP の作用は、Krnjević と Morris²¹⁾や、Henry^{13) 14)}によって調べられているが、Henry によると、ネコの脊髄灰白質の背方及び内方の半数のニューロンが SP 感受性ニューロンであったが、それらはすべて侵害刺激にも反応したので、SP が侵害受容に密接に関連していることはまちがいないであろうが、し

しかし、膠様質からははっきりした応答が得られていないし、またSPに対する反応は、SPを与えても直には反応が現われず、徐々に放電頻度が上昇して1～2分後に最大に達するという時間経過の極めて遅いものであるので、SPが伝達物質として働いているかどうかは結論できないと述べている。従って、Otsukaらの研究成果にも拘らず、SPが果して痛覚一次ニューロンの伝達物質かどうかは未だ決定的でないように思われる。

b. 内分泌細胞にみられるSPの役割

Nilssonら³⁰⁾は、腸には神経節細胞や神経線維のほかに内分泌性細胞にもSP活性のみられるものがあることを報告している。PearseとPolak³³⁾は、SP活性細胞とセロトニン(5-hydroxytryptamine, 5-HT)を含むクロム親和性細胞(enterochromaffin cell)との分布が一致することから、両者は同一の細胞であろうと推定している。この推定は、クロム親和性細胞に由来するカルチノイド腫(carcinoid tumours)にSP活性がみられるというHakansonら¹⁰⁾の観察によって支持されている。しかし、腸のクロム親和性細胞のうちSPを含むのはごく一部に過ぎないので、ある特定の種類のクロム親和性細胞だけがSPを生産するのであろう。しかし、SPがどのような役割を果しているかは明らかでない。

c. 内臓および血管平滑筋に対するSPの作用

腸管平滑筋をはじめ、輸精管、気管の平滑筋など内臓平滑筋に対してSPは収縮作用を示す。また、電気刺激によって周期的に収縮-弛緩を行っている回腸や輸精管の単収縮の振幅はSP添加によって増大する¹¹⁾。モルモット回腸に対する収縮作用は、AChの約40倍、ヒスタミンの約170倍、セロトニンの約400倍の力価である³⁸⁾。この収縮作用は、フグ毒(テトロドトキシン)やモルヒネを加えて神経系の働きを完全に抑制しておいてもなくなることから、腸管平滑筋に対する直接作用とみなされる。気管筋に対するSPの収縮作用もヒスタミンの45倍と報告されており、腸管平滑筋の場合と大きな差はみられない²⁹⁾。これらの事実は、SPは内臓平滑筋に対する神経伝達物質であることを示唆している。

SPは最も強力な血管弛緩物質の一つであることが古くから知られている⁹⁾。このSPの血管弛緩作用は、交感神経系の遮断剤を添加しても消失

しないことから、血管平滑筋に対する直接作用と考えられている。古くから⁷⁾、SPの血管平滑筋に対する弛緩作用は、侵害刺激によって興奮した痛覚線維の軸索反射による皮膚血管拡張(発赤)と関係づけられているが、この考えが正しいとすると、SPは炎症を起こす物質の一つであることになる。

5. SPと痛覚

角膜にSPを与えると灼けるような痛みが生じる¹²⁾⁴²⁾。また、水泡にSPを注入すると、ブラジキニンを与えたと同じような強い痛みが生じる¹¹⁾。JuanとLembeck¹⁸⁾は、ウサギの耳の皮下にSPを注射すると発赤が起こるが、この発赤を起こす作用は、いろいろな薬物の中でSPが最も強いことを見だしている。これらの事実は、痛覚線維の軸索反射によって痛覚線維末端からSPが遊離され、それによって発赤が生じることを示唆している。Lembeck²⁴⁾は、この示唆を確かめるため、ウサギの耳にSPを動脈注射した際の自律神経反射と、痛み刺激を与えた際のそれとを比較し、両者が極めて類似していることもみている。これらの事実と、前述した如き、脊髄後根神経節の比較的小型の細胞にSP生産ニューロンが見いだされ、脊髄後角膠様質のSP濃度が高いこと、脊髄灰白質中の侵害刺激に応じるニューロンがSPにも反応することなどの事実とを合わせると、SPが痛覚発現に何らかの重要な役割を果していることは間違いないように思われる。しかし、膠様質ニューロンの活動に対するSPの作用などがまだわかっていないこともあって、SPが一次痛覚ニューロンの伝達物質であるか、あるいは、単にmodulatorとして働いているのかは今のところ結論出来ない。

引用文献

- 1) Armstrong, D., Keele, C. A., Jepson, J. B. and Stewart, J. W. (1954) Development of pain-producing substance in human plasma. *Nature (New Biology)* 174: 791-792.
- 2) Ben-Ari, U., Le Gal la Salle, G. and Kanazawa, I. (1977) Regional distribution of substance P within the amygdaloid complex and bed nucleus of the stria terminalis. *Neuroscience Letters* 4: 299-302.
- 3) Browstein, M. J., Mroz, E. A. Tappaz, M. L.

- and Leeman, S. (1977) On the origin of substance P and glutamic acid decarboxylase (GAD) in the substantia nigra. *Brain Res.* 135: 315—323.
- 4) Chang, M. J., Leeman, S. E. and Niall, H. D. (1971) Amino acid sequence of substance P. *Nature (New Biology)* 232: 86—87.
 - 5) Chang, M. M. and Leeman, S. E. (1970) Isolation of a sialogogic peptide from bovine hypothalamic tissue and its characterization as substance P. *J. Biol. Chem.* 245: 4784—4790.
 - 6) Chan-Palay, V. and Palay, S. (1977) Immunocytochemical identification of substance P cells and their processes in rat sensory ganglia and their terminals in the spinal cord: Light microscopic studies. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 74: 3597—3601.
 - 7) Dale, H. (1935) Pharmacology and nerve-endings. *Proc. Roy. Soc. Med.* 28: 319—332.
 - 8) Erspamer, V., Erspamer, G. F. and Linari, G. (1977) Occurrence of tachykinin (physalemin- or substance P-like peptides) in the amphibian skin and their actions on smooth muscle preparations. In "Substance P" p. 67—74, ed. by von Euler, U. S. and Pernow, B., Raven Press, New York.
 - 9) Euler, U. S. von and Gaddum, J. H. (1931) An unidentified depressor substance in certain tissue extracts. *J. Physiol.* 72: 74—78.
 - 10) Håkanson, R., Bengmark, S., Brodin, E., Ingemansson, S., Larsson, L. —I., Nilsson, G. and Sundler, F. (1977) Substance P-like immunoreactivity in intestinal carcinoid tumors. In "Substance P" p. 55—58, ed. by von Euler, U. S. and Pernow, B. Raven Press, New York.
 - 11) Hedqvist, P. and von Euler, U. S. (1977) Effects of substance P on some autonomic neuroeffector junctions. In "Substance P" p. 89—95, ed. by von Euler, U. S. and Pernow, B., Raven Press, New York.
 - 12) Hellauer, H. (1953) Zur Charakterisierung der Erregungssubstanz sensibler Nerven. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 219: 234—241.
 - 13) Henry, J. L. (1975) Substance P excitation of spinal nociceptive neurones. *Neurosci. Abst.* 1: 390.
 - 14) Henry, J. L. (1976) Responses of dorsal horn units in cat spinal cord to some putative transmitters and to cutaneous stimulation. *Br. J. Pharmacol.* 57: 435.
 - 15) Hökfelt, T., Elfvin, L. —G., Schultzberg, M., Goldstein, M. and Nilsson, G. (1977) On the occurrence of substance P-containing fibers in sympathetic ganglia: Immunohistochemical evidence. *Brain Res.* 132: 29—41.
 - 16) Hökfelt, T., Johansson, O., Kellerth, J. —O., Ljungdahl, Å., Nilsson, G., Nygård, A. and Pernow, B. (1977) Immunohistochemical distribution of substance P. In "Substance P" p. 117—145, ed. by von Euler, U. S. and Pernow, B., Raven Press, New York.
 - 17) Hökfelt, T., Kellerth, J. —O., Nilsson, G. and Pernow, B. (1975) Experimental immunohistochemical studies on the localization and distribution of substance P in cat primary sensory neurons. *Brain Res.* 100: 235—252.
 - 18) Juan, J. and Lembeck, F. (1974) Action of peptides and other algescic agents on paravascular pain receptors of the isolated perfused rabbit ear. *Naunyn-Schmiedeberg Arch. Pharmacol.* 12: 81—96.
 - 19) Konishi, S. and Otsuka, M. (1971) Actions of certain polypeptides on frog spinal neurons. *Jap. J. Pharmacol.* 21: 685—687.
 - 20) Konishi, S. and Otsuka, M. (1974) Excitatory action of hypothalamic substance P on spinal motoneurons of newborn rats. *Nature*, 252: 734—735.
 - 21) Krnjevic, K. and Morris, M. E. (1974) An excitatory action of substance P on cuneate neurones. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 52: 736—744.
 - 22) Leeman, S. E. and Hammerschlag, R. (1967) Stimulation of salivary secretion by a factor extracted from hypothalamic tissue. *Endocrinology*, 81: 803—810.
 - 23) Lembeck, F. (1953) Zur Frage der zentralen Übertragung afferenter Impulse. III. Mitteilung. Das Vorkommen und die Bedeutung der Substanz P in den dorsalen Wurzeln des Rückenmarks. *Arch. Exp. Pathol. Pharmacol.* 219: 197—213.
 - 24) Lembeck, F. (1957) Zur Frage der zentralen Übertragung afferenter Impulse. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 230: 1—9.
 - 25) Lembeck, F. und Starke, K. (1968) Substanz P und Speichelsekretion. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 259: 275—285.
 - 26) Mroz, E. A., Brownstein, M. J. and Leeman, S. E. (1976) Evidence for substance P in the habenulo-interpeduncular tract. *Brain Res.* 113: 597—599.
 - 27) Mroz, E. A., Brownstein, M. J. and Leeman, S. E. (1977) Distribution of immunoassayable sub-

- stance P in the rat brain: Evidence for the existence of substance P-containing tracts. In "Substance P" p. 147—154, ed. by von Euler, U. S. and Pernow, B., Raven Press, New York.
- 28) Nilsson, G. and Brodin, E. (1977) Tissue distribution of substance P-like immunoreactivity in dog, cat and mouse. In "Substance P" p. 49—54, ed. by von Euler, U. S. and Pernow, B., Raven Press, New York.
- 29) Nilsson, G., Dahlberg, K., Brodin, E., Sundler, F. and Strandberg, K. (1977) Distribution and constrictor effect of substance P in guinea pig tracheobronchial tissue. In "Substance P" p. 75—81, ed. by von Euler, U. S. and Pernow, B. Raven Press, New York.
- 30) Nilsson, G., Larsson, L. —I., Håkanson, R., Brodin, E., Pernow, B. and Sundler, F. (1975) Localization of substance P-like immunoreactivity in the mouse gut. *Histochemistry*, 43: 97—99.
- 31) Olgart, L., Hökfelt, T., Nilsson, G. and Pernow, B. (1977) Localization of substance P-like immunoreactivity in nerves in the tooth pulp. *Pain* 4: 153—159.
- 32) Otsuka, M., Konishi, S. and Takahashi, T. (1972) A further study of the motoneuron depolarizing peptide extracted from dorsal roots of bovine spinal nerves. *Proc. Jap. Acad.* 48: 747—752.
- 33) Pearse, A. G. E. and Polak, J. M. (1975) Immunocytochemical localization of substance P in mammalian intestine. *Histochemistry*, 41: 373—375.
- 34) Pernow, B. (1953) Studies on Substance P: Purification, occurrence and biological actions. *Acta Physiol. Scand.* 29: (Suppl.) 105.
- 35) Powell, D., Leeman, S., Tregear G. W., Niall, H. D. and Potts, J. T., Jr. (1973) Radioimmunoassay for Substance P. *Nature (New Biology)*, 241: 252—254.
- 36) Powell, D., Skrabanek, P. and Cannon, D. (1977) Substance P: Radioimmunoassay Studies. In "Substance P" p. 35—40, ed. von Euler, U. S. and Pernow, B., Raven Press, New York.
- 37) Rexed, B. (1954) A cytoarchitectonic atlas of the spinal cord in the cat. *J. comp. Neurol.* 100: 297—379.
- 38) Rosell, S., Björkroth, U., Chang, D., Yamaguchi, I., Wan, Y. —P., Rackur, G., Fisher, G. and Folkers, K. (1977) Effects of substance P and analogs on isolated guinea pig ileum. In "Substance P" p. 83—88, ed. by von Euler, U. S. and Pernow, B. Raven Press, New York.
- 39) Studer, R. O., Trzeciak, A. and Lergier, W. (1973) Isolierung und Aminosäuresequenz von Substance P aus Pferdedarm. *Helv. Chim. Acta.* 56: 860.
- 40) Sundler, F., Håkanson, R., Larsson, L. —I., Brodin, E. and Nilsson, G. (1977) Substance P in the Gut: An immunochemical and immunohistochemical study of its distribution and development. In "Substance P" p. 59—65, ed. by von Euler, U. S. and Pernow, B., Raven Press, New York.
- 41) Tregear, G. W., Niall, H. D., Potts, J. T., Jr., Leeman, S. E. and Chang, M. M. (1971) Synthesis of Substance P. *Nature (New Biology)*, 232: 87—89.
- 42) Umrath, K. (1953) Über die fermentative Verwandlung von Substanz P aus sensiblen Neuronen in die Erregungssubstanz der sensiblen Nerven. *Pflügers Arch.* 258: 230—242.