

原 著

ラット Cysteamine 十二指腸潰瘍の発生機序について

東京女子医科大学 成人医学センター (所長: 渋谷 実教授)

| | | | | | | | |
|------|------|------|------|------|------|-----|-----|
| カワムラ | マサエ | シゲモト | ムツオ | モリヨシ | ユリコ | ナカイ | テイコ |
| 川村 | 雅枝 | 重本 | 六男 | 森吉 | 百合子 | 中井 | 呈子 |
| ミワ | ヨウコ | アカガミ | アキラ | ヤマウチ | ダイゾウ | マエダ | アツシ |
| 三輪 | 洋子 | 赤上 | 晃 | 山内 | 大三 | 前田 | 淳 |
| | ヤマシタ | カツコ | ヨコヤマ | イズミ | | | |
| | 山下 | 克子 | 横山 | 泉 | | | |

東京女子医科大学 消化器病センター

| | | | |
|----|----|---|----|
| ナカ | ジマ | ヤ | ヨイ |
| 中 | 島 | 弥 | 生 |

(受付 昭和61年5月16日)

Mechanism of Cysteamine-induced Duodenal Ulcer in Rats

Masae KAWAMURA, Mutsuo SHIGEMOTO, Yuriko MORIYOSHI, Teiko NAKAI,
Yoko MIWA, Akira AKAGAMI, Daizo YAMAUCHI, Atsushi MAEDA,
Katsuko YAMASHITA and Izumi YOKOYAMA

The Institute of Geriatrics (Director: Prof. Minoru SHIBUYA)

Yayoi NAKAJIMA

Institute of Gastroenterology, Tokyo Women's Medical College

The changes of duodenal mucosa was observed after the subcutaneous administration of cysteamine, an ulcerogenic substance, 400 mg per kg in rats, and following results were obtained.

① Macroscopically erosions were observed in 30% of rats in 3 hours, ulcers were observed in 20% of rats in 7 hours and either erosions and/or ulcers were observed in all rats in 1 day after the administration of cysteamine.

② Microscopically partial loss of tip of the villi and lymphangiectasia were seen in 40 minutes after the administration of cysteamine. Edematous changes of Brunner's gland appeared in 10 minutes and intensity of PAS staining diminished was observed in 40 minutes.

③ Endoscopic pictures showed white mucosal appearance in 3 hours, red spots in 7 hours and bleeding ulcer with white coating in 1 day after the administration of cysteamine.

④ On the duodenal mucosa, blood flow in 5 minutes after the administration of cysteamine and concentration of HCO_3^- in 10 minutes after administration of cysteamine were markedly reduced. These reduction by cysteamine was significantly inhibited by the pre-administration of PGE_1 .

⑤ Amount of PGE_2 in the duodenal mucosa was significantly reduced in 10 minutes and remained to be low up to 3 hours. However the trend to return to normal was seen after 7 hours after the administration of cysteamine.

As a summary, it is suggested that early appearance of reduction in protective factors after the administration of cysteamine is important as the mechanism of producing of duodenal ulcer.

緒 言

1973年 Selye¹⁾が cysteamine 投与による十二指腸潰瘍発生を報告して以来, cysteamine はラット

十二指腸に特異的に潰瘍を発生させる薬剤として知られ, 実験モデルとして用いられるようになった. cysteamine が十二指腸に潰瘍を発生させる機

序としては、従来、攻撃因子に関する検討が中心であった。しかし、近年胃十二指腸潰瘍発生における防御因子の役割が注目され、cysteamine 潰瘍においてもその防御因子の検討が行なわれるようになってきた。そこで今回は cysteamine 投与によるラット十二指腸潰瘍について、その内視鏡像、組織像の経時的变化と、粘膜血流、 HCO_3^- 濃度、Prostaglandin E_2 (以下 PGE_2) の変化を検討し、潰瘍発生と防御因子との関連性を追及したので報告する。

実験方法

1. 対象

Wistar 系雄性ラット (体重220g から290g, 合計176匹) を用い、cysteamine は100mg を生食0.5ml に溶解して400mg/kg を皮下注射した。麻酔は pentobarbital (50mg/kg) を使用した。

2. 病理組織標本の作製

摘出した十二指腸は10%中性ホルマリンで24時間固定後、さらに80%アルコールで72時間固定した。パラフィン包埋の後、薄切切片に HE 染色、Alcian blue-PAS 染色を施した。

3. 内視鏡的観察

内視鏡挿入に先立って、麻酔下のラットに気管切開を施して気道を確保した。経口的にチューブを胃内に挿入し、胃液の吸引除去と送気を行なった。チューブ抜去後、町田製作所製 ENT-PII を挿入し、十二指腸粘膜を観察した。

4. 十二指腸粘膜血流の測定

装置はバイオメティカル社製解析装置付電解式

組織血流計を使用した。まず、ラットの前胃部と、幽門輪から約2cm の十二指腸の2カ所に電気メスで瘻孔を形成した。胃瘻からチューブを胃内に挿入して胃液を吸引除去後、幽門部を高位に保って測定中に胃液が十二指腸に流入するのを防いだ。十二指腸瘻から電極を挿入し、先端を幽門輪から約5mm の十二指腸粘膜に接触させた。20 μA の電流を15秒間通電した後の水素ガスクリアランス曲線から、コンピューター解析装置で粘膜血流量を求めた²⁾。

5. 十二指腸粘膜 HCO_3^- 濃度の測定

イオン選択性電界効果トランジスタ利用の PH- PCO_2 複合センサ (女子医大 Kyu 型)³⁾ を使用した。十二指腸瘻からセンサを挿入し、十二指腸粘膜に先端を接触させて PH と PCO_2 を同時測定し、測定値より Henderson-Hasselbach の式で HCO_3^- 濃度を算出した。

6. 十二指腸粘膜 prostaglandin E_2 の測定

十二指腸摘出後直ちに荒川ら⁴⁾の方法に従って粘膜を剝離した。十二指腸粘膜の PGE_2 の測定は既報の方法⁵⁾によった。

成績

1. びらんおよび潰瘍の発生頻度

Cysteamine 皮下注射後1, 3, 7, 12時間、さらに1, 2, 3, 5, 7日目のラットの胃十二指腸を摘出し、大弯切開を加えて十二指腸粘膜と胃内胃液量を肉眼的に観察した。十二指腸粘膜病変の経時的な発生頻度について示したのが表1である。びらんは cysteamine 投与後1時間群では15匹中1

表1 cysteamine 400mg/kg 皮下注射後のラット十二指腸びらん、潰瘍、および再生上皮の経時的発生頻度。

| 経過時間 | 実験ラット数 | びらんを有するラット数 | びらんの再生上皮出現率 | 潰瘍を有するラット数 | 潰瘍の再生上皮出現率 |
|------|--------|-------------|-------------|------------|------------|
| 1時間 | 15 | 1 | 0% | 0 | 0% |
| 3時間 | 15 | 10 | 0% | 1 | 0% |
| 7時間 | 15 | 8 | 0% | 3 | 0% |
| 12時間 | 18 | 10 | 0% | 5 | 0% |
| 1日 | 20 | 9 | 15% | 11 | 12% |
| 2日 | 15 | 7 | 20% | 8 | 15% |
| 3日 | 15 | 6 | 50% | 9 | 20% |
| 5日 | 15 | 5 | 70% | 10 | 30% |
| 7日 | 15 | 7 | 90% | 8 | 50% |

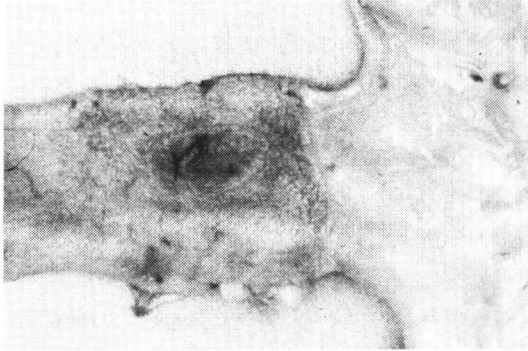


写真1 cysteamine 400mg/kg 皮下注射後1日のラット十二指腸摘出固定標本、十二指腸小弯側に単発性の潰瘍が形成された。

匹にみられるだけであったが、投与後3時間群では30%にみられるようになり、12時間から2日では50%前後にびらんの発生をみた。一方潰瘍は投与後3時間群では15匹中1匹にみられるだけであったが、7時間群では20%、12時間群では30%と経時的に発生率が上昇し、1日群以降では全てのラットにびらんまたは潰瘍のいずれかの病変が認められた。写真1はCysteamine投与後1日の十二指腸摘出固定標本を呈示したものであるが、小弯に単発性の潰瘍形成を認めた。なお、投与後1日群の潰瘍病変の内1個は穿孔性のものであった。また、1日群以降では潰瘍およびびらんのどちらにも一部再生上皮の出現がみられ、7日群ではびらんの90%、潰瘍の50%に再生上皮の出現をみた。胃液貯留量はCysteamine投与後7時間群で最も多く、15匹すべてのラットで著しく拡張した胃内に胃液が充満しており、次いで投与後3時間、12時間で多かった。

2. 病理組織像

Cysteamine投与後10分、20分、40分、1時間、3時間、7時間、12時間、および24時間のラットの十二指腸粘膜組織像を検討した。粘膜像を経時的にみるとCysteamine投与後40分で絨毛先端の一部脱落とリンパ管拡張がみられ(写真2)、投与後1時間でびらんが(写真3)、24時間で潰瘍形成が認められた(写真4)。Brunner腺については投与後10分ですでに浮腫性の変化が出現し(写真5)、投与後40分からはPAS染色性の低下が確認

され(写真6)、1時間(写真7)、3時間、7時間(写真8)と著明になるが、投与後24時間では一部に回復傾向がみられた。

3. 内視鏡像

Cysteamine投与後3時間、7時間、および24時間のラットの十二指腸粘膜内視鏡像を観察した。Cysteamine投与後3時間では白色調粘膜像がみられ(写真9)、投与後7時間では発赤斑が出現した(写真10)。投与後24時間では出血と白苔を有する十二指腸潰瘍が形成されていた(写真11)。

4. 十二指腸粘膜血流

ラット5匹を用い、それぞれCysteamine皮下注射前、注射後5、10、20、30、60、および120分の十二指腸粘膜血流を測定した。その際、対照群としてラット5匹に生食0.5mlを皮下注射し、同様に十二指腸粘膜血流を測定した。Cysteamine投与後の十二指腸粘膜血流は、投与後5分ですでに対照群の40%と著明な減少を示し、この減少はCysteamine投与後120分においても回復がみられなかった。

次に、Prostaglandin E₁の前投与の影響を検討した。別のラット5匹にPGE₁誘導體(SC-29333)50μg/kgを経口投与し、30分後にCysteamineを皮下注射した。この場合も、十二指腸粘膜血流は減少したが、その減少はCysteamine単独投与群に比べ有意に抑制された(Cysteamine投与後5分ではp<0.05、投与後10分以降ではp<0.025)(図1)。

5. 十二指腸粘膜HCO₃⁻濃度

ラット5匹を用い、それぞれCysteamine皮下注射前、注射後10、20、30、60、および120分の十二指腸粘膜HCO₃⁻濃度を測定した。Cysteamine投与後の十二指腸粘膜HCO₃⁻濃度は、投与後10分に前値の50%に減少した後もさらに漸減し、120分後には40%まで低下した。次に、別のラット5匹にPGE₁50μg/kgを経口投与し、その30分後にCysteamineを皮下注射したが、この場合にはCysteamine投与後のHCO₃⁻濃度減少は有意に抑制された(Cysteamine投与後10分ではp<0.05、投与後20分以降ではp<0.005)(図2)。

6. 十二指腸粘膜Prostaglandin E₂

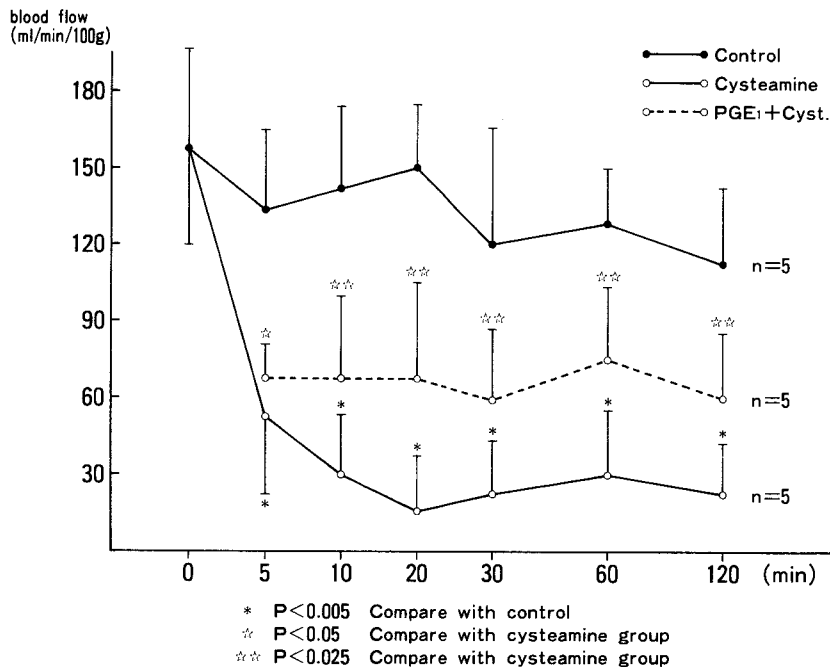


図1 cysteamine 400mg/kg 皮下注射後のラット十二指腸粘膜血流の変化と Prostaglandin E₁前投与の影響。

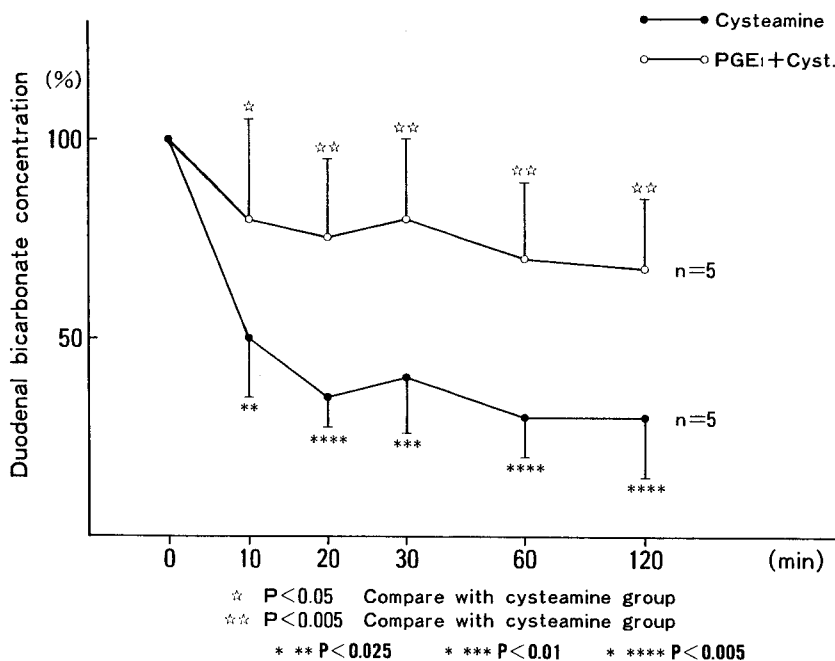


図2 cysteamine 400mg/kg 皮下注射後のラット十二指腸粘膜 HCO₃⁻濃度の変化と Prostaglandin E₁前投与の影響。

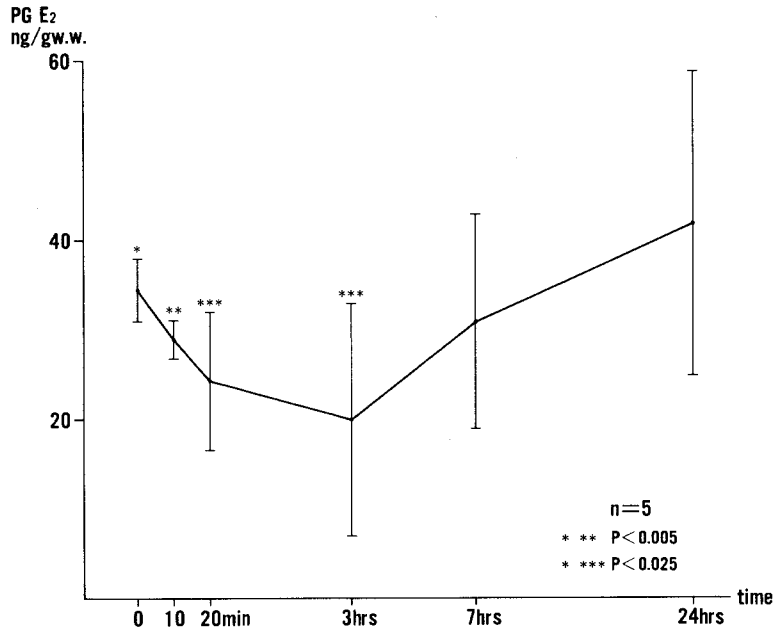


図3 cysteamine 400mg/kg 皮下注射後のラット十二指腸粘膜 Prostaglandin E₂ の変化。

Cysteamine 皮下注射前, 注射後10分, 20分, 3時間, 7時間, および24時間にそれぞれ5匹のラットの十二指腸を摘出し, 十二指腸粘膜 PGE₂ を測定した. Cysteamine 投与後の十二指腸粘膜 PGE₂ は投与後10分から3時間まで減少したが, 投与後7時間以降には回復傾向がみられた (図3).

考 察

Cysteamine がラットに十二指腸潰瘍を発生させる機序として従来胃酸⁹⁾⁷⁾およびペプシン⁶⁾⁸⁾の増加が考えられ, ガストリンの上昇⁷⁾⁹⁾, ヒスタミン刺激¹⁰⁾などが報告されている. 近年胃十二指腸潰瘍発生における防御因子の役割が注目されるようになり, Cysteamine 潰瘍においても防御因子が検討され, その発生機序として十二指腸微細血管構築上の weak point¹¹⁾, Cysteamine による十二指腸粘膜血流の減少¹¹⁾¹²⁾, Brunner 腺および Liberkuhn 腺の粘液減少¹³⁾, または腺構造の破壊¹⁴⁾¹⁵⁾, 十二指腸粘膜酸中和能の障害¹⁶⁾などが考えられている. われわれもすでに Cysteamine 投与後の十二指腸粘膜血流および十二指腸 HCO₃⁻ 濃度の減少と潰瘍発生の関連性を示唆する報告¹⁷⁾

をしたが, 今回はさらに内視鏡像, 組織像の経時的变化, PGE₂ の変化と併せ検討を行なった.

今回の検討において Cysteamine 潰瘍の発生頻度は, 潰瘍発生が最も高頻度であった投与後5日群においても15匹中5匹で, 投与後12, 24時間群では潰瘍発生率100%とした池田ら¹¹⁾の報告よりかなり低い. しかしこの差はラットの飼育条件などの違いによるものと推測され, 特に問題になるとは思われない. 十二指腸病変の経時的变化では, 投与後10分から浮腫がみられ, 従来⁸⁾¹¹⁾よりもさらに早い時期から組織学的な変化が出現し始めた. 檜崎ら⁹⁾も投与後5分ですでに幽門輪直下に浮腫が出現し始めることを報告しており, Cysteamine 投与直後からの病態検討の必要性が示唆される.

Brunner 腺の PAS 染色性からは防御因子の一指標としての PAS 陽性粘液の動態が知られる. 今回の検討で PAS 陽性粘液は Cysteamine 投与後40分から減少し, 24時間以降は回復傾向を示した. この減少は投与後1時間¹⁴⁾ないし3時間¹⁵⁾から著明に認められることが報告されているが, こ

川村・他論文付図 I

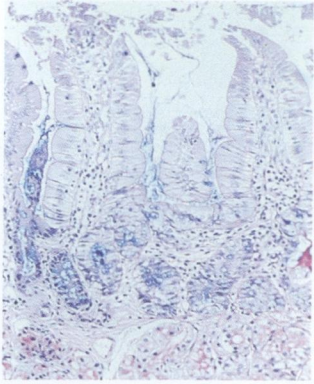


写真2 cysteamine 400mg/kg皮下注射後40分のラット十二指腸粘膜組織像 (Alcian blue-PAS × 100). 絨毛先端の一部脱落とリンパ管拡張がみられた。

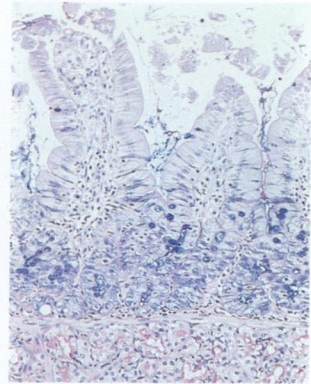


写真3 cysteamine 400mg/kg皮下注射後1時間のラット十二指腸粘膜組織像 (Alcian blue-PAS × 100). びらんがみられた。

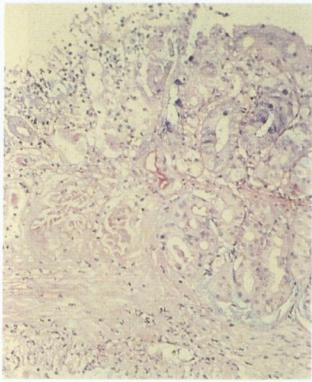


写真4 cysteamine 400mg/kg皮下注射後1日のラット十二指腸粘膜組織像 (Alcian blue-PAS × 100). 潰瘍形成がみられた。

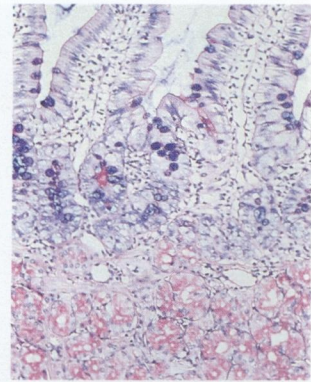


写真5 cysteamine 400mg/kg皮下注射後10分のラット十二指腸粘膜組織像 (Alcian blue-PAS × 100). Brunner腺に浮腫性変化がみられた。

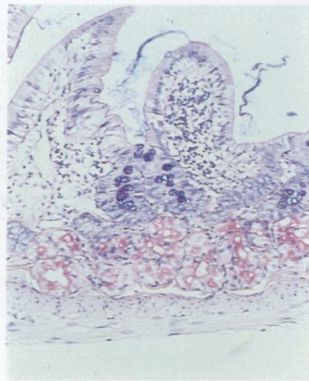


写真6 cysteamine 400mg/kg皮下注射後40分のラット十二指腸粘膜組織像 (Alcian blue-PAS × 100). Brunner腺のPAS染色性の低下がみられた。

川村・他論文付図II

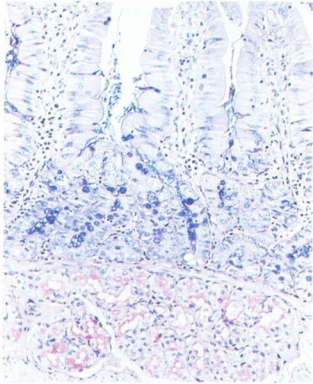


写真7 cysteamine 400mg/kg 皮下注射後1時間のラット十二指腸粘膜組織像 (Alcian blue-PAS × 100). Brunner腺のPAS染色性の低下が著明であった。

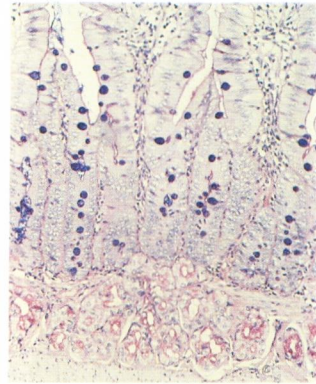


写真8 cysteamine 400mg/kg 皮下注射後7時間のラット十二指腸粘膜組織像 (Alcian blue-PAS × 100). Brunner腺のPAS染色性の低下が著明であった。



写真9 cysteamine 400mg/kg 皮下注射後3時間のラット十二指腸粘膜内視鏡像。白色調粘膜像がみられた。



写真10 cysteamine 400mg/kg 皮下注射後7時間のラット十二指腸粘膜内視鏡像。発赤斑の出現がみられた。



写真11 cysteamine 400mg/kg 皮下注射後1日のラット十二指腸粘膜内視鏡像。潰瘍形成がみられた。

れについても榎崎ら⁶⁾は投与直後からの軽度の減少がみられると述べている。最近, Brunner 腺は粘液産生やアルカリ分泌 (HCO_3^-) 以外に Epidermal growth factor (以下 EGF) の産生部位としても注目されており, その作用機序について現在検討が進められている。

内視鏡的観察では Cysteamine 投与後 3 時間で十二指腸の白色調粘膜像が認められた。この変化は組織学的所見と考え合わせると, 表面の粘液層が取り除かれた状態で粘膜固有層の浮腫が透明されたものと思われた。

胃内の胃液貯留量については Cysteamine 投与後 7 時間をピークに 3 時間から 12 時間での増加がみられた。Cysteamine には胃排出時間延長作用も報告されており⁷⁾¹⁸⁾, 胃液貯留量増加は胃分泌亢進と同時に胃排出時間延長が関与するものと考えられる。胃排出時間の延長の機序としては自律神経系その他を介した幽門輪の過緊張, あるいは, 逆に胃固有筋層の麻痺などの可能性が推測され, さらに検討を要する。

Cysteamine 投与による十二指腸粘膜血流の減少は投与後早い時期から出現することが知られている。池田ら¹¹⁾は防御因子増強剤 Cetraxate の前投与により, Cysteamine 投与後 12 時間まで血流減少と潰瘍発生が抑制されることを報告している。われわれは PGE_1 の前投与によっても Cysteamine 投与後の血流減少が抑制されることを確認した。

大江ら¹⁶⁾は Cysteamine 投与による十二指腸粘膜の酸中和能障害について検討し, その本体は Cysteamine 投与後の十二指腸粘膜の抵抗性減弱によって, 胃内腔の水素イオンが十二指腸粘膜へ拡散する現象であろうと述べている。われわれの検討では Cysteamine 投与後に十二指腸粘膜表面で HCO_3^- 濃度が減少することが確かめられたが, これも十二指腸粘膜破壊による酸中和能障害に関与する現象と考えている。また, この HCO_3^- 減少についても PGE_1 前投与による抑制が認められ, PG analogue により HCO_3^- 分泌が保たれていることが示唆される。

最近, Prostaglandin は種々の防御因子増強作

用をもつとされるが, その一部として粘膜血流増強作用¹⁹⁾, HCO_3^- 分泌作用²⁰⁾ が考えられている。今回はまず PGE_1 の前投与による検討でこれらの作用は Cysteamine 投与時にも発揮されることを確かめた。次に十二指腸粘膜内因性 PGE_2 の Cysteamine 投与による変化を検討したが, PGE_2 は Cysteamine 投与後 3 時間までは減少を示すものの, 7 時間以降は回復傾向がみられた。PAS 陽性粘液の回復が投与後 24 時間以降であることと比べると PGE_2 の回復は速く, 両者間の時間差が大きいことから, この粘液の変化は PGE_2 による反応だけではなさそうである。しかし, PGE_2 の回復がその他の防御因子に先駆けておこるとすれば, Prostaglandin が粘膜防御機構の中で主役を果たし, 他の防御因子を統御している可能性が推測される。cysteamine 投与時のラット十二指腸粘膜内因性 Prostaglandin の経時的変化についてはわれわれの調べた範囲では今回の検討が最初であるが, 本論文で示したように cysteamine 潰瘍は Prostaglandin が粘膜防御機構の中で占める役割を検討する上で有効な実験方法であると考えられ, この点に関してはさらに検討をすすめたい。

以上示したように Cysteamine 投与後早期からみられる防御因子の減少により十二指腸粘膜抵抗は減弱し, 胃酸およびペプシンの攻撃因子増加との相乗作用を受けて潰瘍形成がおこるものと考えた。

近年, 消化液中に存在する EGF²¹⁾²²⁾ と粘膜表面に存在するリン脂質²³⁾ の防御因子としての役割が注目されてきている。EGF についてはすでに Cysteamine 投与後に Brunner 腺から EGF 分泌が減少すること, 十二指腸内腔に外因性 EGF を前投与することにより Cysteamine 投与後の潰瘍発生が抑制されることが報告されている²⁴⁾。一方, リン脂質は陽性界面活性物質としてその強力な吸着作用によって粘膜に付着し, 酸に対する防御作用を発揮するものと思われる。また, リン脂質は Prostaglandin の基質としても, 膜安定化物質としても想定されており, 今後はこれらの因子についてさらに研究が進み, また, 新たな指標が加わることが期待される。

結 語

われわれは十二指腸潰瘍惹起物質 Cysteamine 投与後のラット十二指腸において粘膜防御因子の変化を中心に組織学的変化と併せ検討した。その結果、PAS 陽性粘液、粘膜血流、 HCO_3^- 濃度、および内因性 PGE_2 の減少が Cysteamine 投与後早期から出現することを確認し、これら防御因子の減少が Cysteamine 潰瘍発生機序において重要であることを示した。

文 献

- 1) Selye, H., et al. : Experimental model for production of perforating duodenal ulcers by cysteamine in the rat. *Nature* 244(17) 458~459 (1973)
- 2) 高中芳弘・ほか : 電解式組織血統計による胃粘膜血流量測定の検討。消化器内視鏡の進歩 23 57~59 (1983)
- 3) 川村雅枝・ほか : イオン選択性電界効果トランジスタ利用による HCO_3^- 濃度測定の試み。Gastroenterological endoscopy 27(10) 2096~2097 (1985)
- 4) 荒川哲男・ほか : ラット胃粘膜 prostaglandin E_2 に関する研究(第1報)—測定系の確立と非ステロイド系抗炎症剤による影響について。日消誌 77(7) 1052~1059 (1980)
- 5) 川村雅枝・ほか : 直視下生検材料における胃粘膜 prostaglandin の研究(第1報)—測定法の検討と臨床応用—。Gastroenterological endoscopy 27(9) 1716~1722 (1985)
- 6) 橋崎義一・ほか : 消化性潰瘍に関する実験的検討—ラットにおけるシステアミン十二指腸潰瘍の発生機序について—。札幌医誌 48(4) 415~428 (1979)
- 7) 岡田善臣・ほか : Cysteamine 潰瘍の発生機序。第1報 Cysteamine による胃排出遅延並びに胃酸分泌亢進とその背景因子について。内科宝函 28(7) 175~182 (1981)
- 8) 池田義毅・ほか : Cysteamine 投与による実験的十二指腸潰瘍の成因に関する研究—第2報 : オートラジオグラフィによる組織内分布の検討を中心に—。日消誌 79(11) 2063~2070 (1982)
- 9) Lichtenberger, L.M., et al. : Duodenal ulcerogens, cysteamine and propionitrile, stimulate serum gastrin levels in the rat. *Gastroenterology* 73(6) 1305~1308 (1977)
- 10) Groves, W.G., et al. : Acid hypersecretion and duodenal ulcers produced by cysteamine in rat. *Research Communication in Chemical Pathology and Pharmacology* 9(3) 523~534 (1974)
- 11) 池田義毅・ほか : Cysteamine 投与による実験的十二指腸潰瘍成因に関する研究(第1報)。日消誌 78(12) 2308~2315 (1981)
- 12) 矢花 剛・ほか : システアミンのラット十二指腸粘膜血流におよぼす影響。医学のあゆみ 118(13) 913~915 (1981)
- 13) 布施好信・ほか : Cysteamine によるラット実験十二指腸潰瘍の成因に関する研究—cysteamine の十二指腸粘液に及ぼす影響について—。日消誌 79(12) 2234~2242 (1982)
- 14) 芳村 裕・ほか : システアミン投与に伴うラット十二指腸ブルネル腺の組織学的ならびに電子顕微鏡学的観察。医学のあゆみ 125(13) 1119~1121 (1983)
- 15) 池田義毅 : Cysteamine 投与による実験的十二指腸潰瘍の成因に関する研究—胃十二指腸粘膜攻撃、防御因子の経時的解析—。日消誌 82(8) 1843~1852 (1985)
- 16) 大江慶治・ほか : Cysteamine 潰瘍の発生機序。第二報 Cysteamine による十二指腸粘膜の酸中和能の抑制並びに水素イオンの back diffusion の亢進について。内科宝函 28(7) 183~190 (1981)
- 17) 上地六男・ほか : 胃潰瘍と背景粘膜—特に防御因子面から—。消化器内視鏡の進歩 24 37~41 (1984)
- 18) Lichtenberger, L.M., et al. : Gastric emptying in the rat is inhibited by the duodenal ulcerogens, cysteamine and propionitrile. *Gastroenterology* 73(5) 1072~1076 (1977)
- 19) Konturek, S.J., et al. : Comparison of prostacyclin and prostaglandin E_2 on gastric secretion, gastrin release, and mucosal blood flow in dogs. *Digestive disease and Sciences* 25(9) 673~679 (1980)
- 20) Garner, A., et al. : Stimulation of alkaline secretion in amphibian-isolated gastric mucosa by 16,16-dimethyl PGE_2 and $\text{PGF}_{2\alpha}$. *Gastroenterology* 76(3) 497~503 (1979)
- 21) Konturek, S.J., et al. : Gastric cytoprotection by epidermal growth factor—role of endogenous prostaglandins and DNA synthesis—。Gastroenterology 81(9) 438~443 (1981)
- 22) Olsen, P.S., et al. : Role of submandibular saliva and epidermal growth factor in gastric cytoprotection. *Gastroenterology* 87(1) 103~108 (1984)
- 23) 上地六男・ほか : 胃粘膜の防御機構。医歯薬出版 15~23 東京 (1985)
- 24) Kirkegaard, P., et al. : Epidermal growth factor inhibits cysteamine-induced duodenal ulcers. *Gastroenterology* 85(6) 1277~1283 (1983)