— 原 著 —

ストレス潰瘍発生に対する Corticotropin-Releasing Factor の中枢効果

服部 慎

日本医科大学第3内科学教室 (主任: 野村武夫教授)
指導: 若林一二助教授)

Cytoprotective effect of centrally administered corticotropin-releasing factor on stress-induced gastric mucosal lesions

Makoto Hattori

The Third Department of Internal Medicine, Nippon Medical School

The effect of intracisternal (ic) injection of ovine corticotropin-releasing factor (CRF) on the development of gastric mucosal lesions induced by cold-plus-restraint stress was studied in rats. Adult male Wistar rats were fasted for 24h. Following ic injection of CRF or saline, they were restrained in wire mesh and placed supine in a cold room at 4°C for 3h. After the 3-h stress, rats were killed by decapitation. Gastric mucosa was exposed and mucosal lesions were assessed. This regimen consistently produced mucosal lesions in control rats. Ic injection of 15 µg CRF significantly inhibited the development of gastric mucosal lesions, while the effect was not reproduced by intraperitoneal injection of 45 µg CRF. Ic injection of 5 µg somatostatin-28 (SS-28) alone did not influence the development of gastric mucosal lesions in this model. When SS-28 was co-administered with CRF centrally, the cytoprotective effect of CRF in this model was completely abolished. The development of gastric mucosal lesions following the stress was prevented by the prior administration of chlorisondamine, a ganglion blocker or atropine, an antagonist of muscarinic cholinergic receptor, but it was not affected by the injection of phenoxybenzamine, an α -adrenergic blocker. When cold-plus-restraint rats were pretreated with indomethacin, an inhibitor of prostaglandin synthesis, the cytoprotective effect of centrally administered CRF was abolished.

The results show that centrally administered CRF exerted a cytoprotective effect on stress-induced gastric mucosal lesions and the effect was counteracted by somatostatin-28. The action of CRF appears to be mediated centrally by inhibiting the activity of muscarinic cholinergic fibers, while locally, it requires intact prostaglandin synthesis.

Key words: stress-induced gastric mucosal lesions, corticotropin-releasing factor, somatostatin, muscarinic cholinergic nerve, prostaglandin

緒 言

Corticotropin-Releasing Factor (CRF) は、副腎皮質刺激ホルモン (Corticotropin) の分泌を促す視床下部ホルモンとして同定された41個のアミノ酸からなるペプチドである¹⁾。CRFは視床下部ばかりでなく中枢神経系に広汎に分布するところからその作用の一部に視床下部ホルモンとしての作用を持つ神経ペプチド

と考えられる²⁾。CRFは中枢神経系を介して epinephrine, norepinephrine の分泌亢進³⁾、摂食行動の抑制⁴⁾、自発運動量の増加⁵⁾、血圧上昇⁶⁾などの多彩な作用を示すことが明らかにされている。これらのCRFの中樞作用は、ストレス時の生体反応に類似していることが注目される。

一方、成長ホルモン (GH) 分泌抑制因子として視床下部組織から同定された14個のアミノ酸からなる Somatostatin⁷⁾ は、ストレス時に分泌される⁸⁾。Somatostatin も CRF と同様に視床下部ホルモンとして作用するばかりでなく中枢神経系に広汎に分布し

Present address: The Third Department of Internal Medicine, Nippon Medical School, 1-1-5, Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo, 113 Japan

多彩な中枢作用を有する神経ペプチドである⁹⁾。Somatostatin には分子多様性があり、それぞれの分子型の生体における意義が注目されている¹⁰⁾。Somatostatin の中でも Somatostatin-14 の N 端側に 14 個のアミノ酸が延長した Somatostatin-28 が特異的に CRF の中枢作用に拮抗することが明らかにされている¹¹⁾。

これらの事実から、CRF と Somatostatin はストレス時に動員され中枢神経を介して生体防御反応の調節に関与している可能性が考えられる。この仮説を検討する目的で、著者はラットに拘束と寒冷暴露ストレスを加え発生する胃粘膜病変が CRF と Somatostatin-28 の中枢投与によってどのように修飾されるか観察した。

実験材料および方法

(1) 実験動物

実験にはすべて体重 180~220 g の雄ウイスター系ラットを使用した。ラットは、25±1℃の恒温室内で照明を午前 8 時~午後 8 時までの 12 時間とした条件下で飼育し、固形飼料と水を自由に摂らせた。実験開始 24 時間前にラットを個別の金網性ケージに移し水以外は絶食とした。

(2) ストレス刺激

ラットの全身を金網でしばって拘束し 4℃の低温室に仰臥位で 3 時間放置する拘束と寒冷暴露をストレス刺激として用いた。このストレス刺激は絶食ラットに高率に胃粘膜病変を発生させることが明らかにされている¹²⁾。ラットを低温室に搬入後は 1 時間ごとに拘束の状態を確認した。

(3) ペプチドの投与方法

軽いエーテル麻酔下で脳定位固定器を用いてラットの大槽内に対照群には 10 μ l の 0.9%NaCl、実験群には 10 μ l の 0.9%NaCl に溶解した合成ヒツジ CRF (15 μ g)、Neurotensin (30 μ g) または Somatostatin-28 (5 μ g) をそれぞれマイクロシリンジで投与した。Neurotensin は大槽内投与により拘束と寒冷暴露ストレスに伴う胃粘膜病変の発生を抑制する¹³⁾ところから CRF ないし Somatostatin-28 の作用と比較する目的で使用した。ペプチドの投与量は、当該ペプチドを大槽内投与し中枢作用を検討した諸家の報告に従って選択した^{3-6,13,14)}。二種類のペプチドの同時投与は、混合液として 10 μ l を投与した。一部のラットには合成ヒツジ CRF (45 μ g) を 0.2 ml の 0.9%NaCl に溶解し

て腹腔内投与した。合成ヒツジ CRF、Somatostatin-28、Neurotensin は蛋白質研究奨励会より購入した。

(4) 薬剤の投与方法

ストレス刺激に伴う胃粘膜病変の発生機序と神経ペプチドとの相互作用を検討する目的で自律神経節遮断剤である chlorisondamine (CIBA-GEIGY, Basel, Switzerland)、muscarinic cholinergic receptor の拮抗剤である atropine (和光純薬工業株式会社)、 α -adrenergic blocker である phenoxybenzamine (和光純薬工業株式会社)、Prostaglandin (PG) の合成阻害剤である indomethacin (日本メルク萬有株式会社) をあらかじめ投与した。chlorisondamine、atropine は 0.9%NaCl に溶解してそれぞれ 3 mg/kg 体重を 60 分前、4 mg/kg 体重を 15 分前に腹腔内投与した。phenoxybenzamine は 60%propylenglycol に溶解後 0.1 M HCl-0.9% NaCl 溶液で 16 倍に希釈し 10 mg/kg 体重を 30 分前に腹腔内投与した。indomethacin は 0.1 M リン酸緩衝液 (pH 7.6) に溶解し 5 mg/kg 体重を 15 分前に皮下投与した。対照群には各々の薬剤の溶媒を投与した。各薬剤の投与量と投与時間は至適効果発現が明らかにされている諸家の成績に基づき決定した^{3,13,14)}。

(5) 結果の評価と統計処理

結果の評価は実験内容を知らされていない 2 人の観察者により施行された。ラットを断頭屠殺し胃を取り出した後、大弯側を切開し 0.9%NaCl で胃粘膜面を洗浄し伸展標本を作成した。実体顕微鏡下で胃粘膜病変の程度を；胃粘膜に全く病変を認めないものを 0 度、点状出血またはビランが認められるものを 1 度、線状潰瘍が認められるものを 2 度とし 3 段階に分類した。各処置群について胃粘膜病変発生の頻度分布表を作成し、各群間の有意差検定は Kruskal-Wallis test¹⁵⁾を用い $p < 0.05$ を有意とした。

結 果

Fig. 1 はラットに拘束と寒冷暴露ストレスを 3 時間加えた後の胃粘膜病変の発生頻度である。24 時間絶食とした対照群のラットでは、胃粘膜に全く病変は認められなかった。0.9%NaCl を大槽内に投与しストレス刺激を加えた群では、対照群に比較して有意に高頻度の胃粘膜病変の発生が認められた。CRF 15 μ g をあらかじめ大槽内に投与したラットでは、0.9%NaCl 大槽内投与ラットに比較してストレス刺激に伴う胃粘膜病変の発生頻度は有意に減少した。殊に CRF 投与群

Fig. 1 Effect of corticotropin-releasing factor (CRF) on development of gastric mucosal lesions after cold-plus-restraint stress in rats. Note significant reduction in incidence of gastric ulcers after 15 µg of intracisternal (ic) CRF and 30 µg of intracisternal neurotensin as compared with stressed control rats pretreated with intracisternal 0.9% NaCl. Intraperitoneal CRF failed to significantly decrease incidence of gastric ulcers. N, total number of rats for each experimental group; number within bars is number of rats with that score. * $p < 0.05$ compared with stressed rats treated with intracisternal 0.9% NaCl (Kruskal-Wallis test).

Table 1 Effects of chlorisondamine, atropine and phenoxybenzamine on the development of gastric ulcers caused by cold-plus-restraint stress

Treatment group	n	No. with ulcers	%
Experiment I			
Control, 0.9% NaCl ip	16	10	63
Chlorisondamine, 3 mg/kg ip	14	0	0*
Atropine, 4 mg/kg ip	10	0	0*
Experiment II			
Control, vehicle ip	12	8	67
CRF, 15 µg ic	12	1	8*
Phenoxybenzamine, 10 mg/kg ip	14	10	71
CRF, 15 µg ic + Phenoxybenzamine, 10 mg/kg ip	11	0	0*

ic: intracisternal, ip: intraperitoneal, sc: subcutaneous
Control rats in Experiment I and II received 0.9% NaCl ic.

* $p < 0.05$ when compared with controls (Kruskal-Wallis test).

Fig. 2 Effect of somatostatin-28 (SS-28) and corticotropin-releasing factor (CRF) on development of gastric lesions after cold-plus-restraint stress in rats

Intracisternal (ic) injection of 5 µg of SS-28 did not produce any significant changes in incidence of gastric lesions when compared with stressed control group pretreated with 0.9% NaCl. Note that a significant reduction in incidence of gastric ulcers after 15 µg of intracisternal CRF was no longer observed by the co-administration of SS-28 (5 µg, ic). * $p < 0.05$ compared with stressed rats treated with intracisternal 0.9% NaCl (Kruskal-Wallis test).

では潰瘍性病変（2度）への進行例が有意に少ないことが注目された。CRF 45 µgの腹腔内投与群ではストレスに伴う胃粘膜病変の発生頻度は0.9%NaCl大槽内投与群と比較して差はなかった。ストレスに伴う胃粘膜病変の発生に抑制的に作用することが知られているNeurotensin 30 µgの大槽内投与はCRF 15 µgの大槽内投与とほぼ同程度の抑制効果が認められた。

Somatostatin-28 5 µgの大槽内投与を受けたラットでは、ストレスに伴う胃粘膜病変の発生頻度は0.9%NaCl大槽内投与したラットと比較して差がなかった (Fig. 2)。しかしCRFのストレス刺激に伴う胃粘膜病変の発生に抑制的に作用する効果は、Somatostatin-28を同時に大槽内に投与したところ認められなくなった (Fig. 2)。

Table 1はストレス刺激に伴う胃潰瘍の発生機序と

Table 2 Effect of indomethacin on CRF-induced cyto-protection against gastric ulcers caused by cold-plus-restraint stress

Treatment group	n	No. with ulcers	%
Control, 0.9% NaCl ic	15	10	67
Indomethacin, 5 mg/kg sc	16	13	81
CRF, 15 μ g ic	13	1	8*
CRF, 15 μ g ic +Indomethacin, 5 mg/kg sc	12	6	50

* $p < 0.05$ when compared with controls (Kruskal-Wallis test).

CRFの相互作用を検討する目的で行った薬理学的観察の成績である。自律神経節遮断剤である chlorisondamine, muscarinic cholinergic receptor の拮抗剤である atropine はそれぞれ単独でストレスに伴う胃潰瘍の発生を抑制した。α-adrenergic blocker である phenoxybenzamine は、ストレス刺激に伴う胃潰瘍の発生頻度に影響を与えず、CRF の中枢作用を修飾しなかった。

PG の合成阻害剤である indomethacin はストレスに伴う胃潰瘍の発生頻度を高める傾向があった。加えて CRF の胃粘膜保護作用は、indomethacin の前投与により認められなくなった (Table 2)。

考 察

本研究で二つの新しい知見が得られた。第一は、ラットの大槽内にあらかじめ CRF を投与しておく、拘束と寒冷暴露ストレスに伴う胃粘膜病変の中でも潰瘍の発生が有意に抑制されたことである。この現象は CRF の腹腔内投与では再現できなかったところから、CRF の効果は中枢神経系を介して発現されたと考えられる。第二は、ストレスに伴う胃粘膜病変の発生を抑制する CRF の中枢作用は Somatostatin-28 の同時投与により認められなくなったことである。

ストレスに伴う急性胃粘膜病変の発生には胃粘膜内微小循環血流量が減少することが重要な役割を演ずると考えられている^{16,17)}。この結果、組織の anoxia, 代謝性 acidosis が起こり粘膜層の脆弱性が増加し粘膜病変が形成される。ストレス時の胃粘膜内血流の減少には自律神経の緊張が重要な役割を担っている^{16,17)}。著者の用いた拘束と寒冷暴露ストレスに伴う胃粘膜病変の発生は、自律神経節遮断剤である chlorisondamine, muscarinic cholinergic receptor の拮抗剤である atropine によって抑制された。しかし α-adre-

nergic blocker である phenoxybenzamine はストレスに伴う胃粘膜病変の発生を抑制しなかった。この成績から、拘束と寒冷暴露ストレスに伴う胃粘膜病変の発生には、自律神経の中でも muscarinic cholinergic 作動性神経が重要な役割を担っていることが示唆された。

CRF は中枢神経系を介して、muscarinic cholinergic fiber が主体を占める迷走神経の機能を抑制する成績が報告されている。血圧が上昇すると頸動脈洞などに存在する圧受容体が伸展され、迷走神経を介して徐脈反射が起こる。CRF を第三脳室に投与すると血圧が上昇するにもかかわらず徐脈反射は起こらないこと^{6,18)}、あらかじめ CRF を中枢性に投与しておく、phenylephrine 投与による血圧上昇時に徐脈反射は抑制されることが明らかにされている¹⁸⁾。したがって、CRF は迷走神経緊張を中枢性に抑制することによってストレスに伴う胃粘膜病変の発生に抑制的に作用したと考えられる。

CRF は中枢性に迷走神経の存在下で胃酸分泌を抑制することが明らかにされている¹⁹⁾。拘束と寒冷暴露ストレスに伴うラットの胃粘膜病変の発生は、強力な胃酸分泌抑制作用を持つ cimetidine によって抑制されない¹³⁾。したがって、ストレスに伴う胃粘膜病変の発生に CRF が抑制的に作用する主たる機序が胃酸分泌抑制作用を介して発現されたとは考えにくい。

CRF の中枢作用は Somatostatin-14 ではなく Somatostatin-28 によって拮抗されることが報告されている¹¹⁾。この事実注目して著者は Somatostatin-28 を CRF と同時に大槽内に投与したところ、ストレスに伴う胃粘膜病変の発生に抑制的に作用する CRF の効果は認められなくなった。Somatostatin-28 は Somatostatin-14 とともに神経終末部から分泌される²⁰⁾。Somatostatin-28 は Somatostatin-14 と比較して同等ないし強力な作用を示し^{21,22)}、中枢作用が異なること^{11,14,22)}、一部の組織では受容体が異なること²³⁻²⁵⁾などが報告されている。これらの事実から Somatostatin-28 は単なる Somatostatin-14 の前駆体ではなく、独自に神経調節物質ないし神経伝達物質としての役割を担っている可能性が考えられている。本研究では、CRF の中枢作用が Somatostatin-14 によりどのように修飾されるか検討しなかった。したがって、CRF の中枢作用が Somatostatin-14 ではなく Somatostatin-28 によって特異的に抑制されたか否かについては明らかにできなかった。

Somatostatin は中枢性自律神経調節に重要な役割を演ずる大脳辺縁系や視床下部の神経細胞や神経線維に広く分布するほかに迷走神経、腹腔の自律神経節、仙髄の副交感神経線維に存在する⁹⁾。これらの事実から Somatostatin は中枢神経系を含め副交感神経機能と密接な関連をもつ神経ペプチドである可能性が推測できる。中枢神経における Somatostatin と CRF の分布は異なっており、各々固有の受容体を介して作用を発現する。したがって、Somatostatin-28 は中枢神経内で独自に副交感神経の緊張を高め、CRF の中枢作用に拮抗する機序が推測されるが、この点については今後の検討が必要である。

Prostaglandin (PG) は急性胃粘膜病変の発生に局所で抑制的に作用することが知られている²⁰⁾。水浸拘束ストレスに伴う胃粘膜病変の発生は、外因性に PG を投与しておくことと阻止されることも明らかにされている²¹⁾。あらかじめ PG の合成阻害剤である indomethacin を投与したところ CRF の中枢効果は認められなくなった。この事実は、CRF の胃粘膜保護作用は PG の産生が局所で保たれていることが必要であり、CRF の中枢効果の仲介物質として PG が関与している可能性を示唆する。拘束と寒冷暴露ストレスに伴う胃粘膜病変の発生を抑制する Neurotensin の作用も indomethacin を前投与すると認められなくなることが報告¹³⁾されている。したがって、いくつかの神経ペプチドは中枢性に胃 PG の産生を調節しストレスに伴う胃粘膜病変の発生に抑制的に作用している可能性が考えられる。

結 論

ラットを用いて 24 時間絶食後、拘束と寒冷暴露ストレスを加え発生する胃粘膜病変が、神経ペプチドである CRF と Somatostatin-28 の大槽内投与によりどのように修飾されるかを観察し以下の成績を得た。

- 1) 絶食単独では胃粘膜病変の発生は認められなかった。
- 2) 絶食後、大槽内に 0.9%NaCl を投与し 3 時間のストレスを加えたラットでは、高頻度に胃粘膜病変の発生が認められた。
- 3) CRF 15 μ g の大槽内投与は 0.9%NaCl 投与群と比較しストレスに伴う胃粘膜病変の発生を有意に抑制した。この効果は CRF 45 μ g の腹腔内投与では再現できなかった。
- 4) Somatostatin-28 の大槽内投与はストレスに伴

う胃粘膜病変の発生に影響を与えなかった。しかし CRF と同時に Somatostatin-28 を大槽内投与した時は、CRF の効果は認められなくなった。

5) ストレスに伴う胃粘膜病変の発生は、自律神経節遮断剤である chlorisondamine, muscarinic cholinergic receptor の拮抗剤である atropine で抑制され、 α -adrenergic blocker である phenoxybenzamine では影響されなかった。

6) CRF の中枢効果は PG 合成阻害剤である indomethacin をあらかじめ投与しておくことと認められなくなった。

以上の成績から CRF は中枢神経を介して拘束と寒冷暴露ストレスに伴う胃粘膜病変の発生に抑制的に作用し、Somatostatin-28 は CRF の作用に拮抗することが明らかになった。CRF の中枢効果はおそらく、muscarinic cholinergic fiber が主体を占める迷走神経の機能の抑制することによって発現され、胃局所で PG 産生が保たれていることが必要であると考えられた。

本研究は、第 3 内科学教室講座研究費、および文部省科学研究費補助金 (57570880) によった。

本論文の要旨は第 16 回国際精神神経内分泌学会 (1985 年 4 月、京都) において発表した。

文 献

- 1) Vale, W., Spiess, J. and Rivier, J.: Characterization of a 41 residue ovine hypothalamic peptide that stimulates secretion of corticotropin and β -endorphin. *Science*, 213, 1394~1397, 1981.
- 2) Merchenthaler, I.: Corticotropin releasing factor (CRF)-like immunoreactivity in the rat central nervous system. Extrahypothalamic distribution. *Peptides* (Fayetteville), 5(Suppl. 1), 53~69, 1984.
- 3) Brown, M.R., Fisher, L.A., Spiess, J., Rivier, C., Rivier, J. and Vale, W.: Corticotropin-releasing factor; Actions on the sympathetic nervous system and metabolism. *Endocrinology*, 111, 928~931, 1982.
- 4) Britton, D.R., Koob, G.F., Rivier, J. and Vale, W.: Intraventricular corticotropin-releasing factor enhances behavioral effects of novelty. *Life Sci.*, 31, 363~367, 1982.
- 5) Sutton, R.E., Koob, G.F., Le Moal, M., Rivier, J. and Vale, W.: Corticotropin releasing factor produces behavioral activation in rats. *Nature*, 297, 331~333, 1982.
- 6) Fischer, L.A., Jessen, G. and Brown, M.R.: Corticotropin-releasing factor (CRF); Mechanism to elevate mean arterial pressure and heart rate. *Regul. Pept.*, 5, 153~161, 1982.
- 7) Brazeau, P., Vale, W., Burgus, R., Ling, N., Butcher, M., Rivier, J. and Guillemin, R.: Hypothalamic peptide that inhibits the secretion of immunoreactive pituitary growth hormone. *Science*, 179, 71~79, 1973.
- 8) Arimura, A., Smith, W.D. and Schally, A.V.: Blockade

- of the stress-induced decrease in blood GH by anti-somatostatin serum in rats. *Endocrinology*, 98, 540~543, 1976.
- 9) Reichlin, S.: Somatostatin. "Brain Peptides" (Krieger, D.T., Brownstein, M.J. and Martin, J.B. eds.), p. 711~752, A Wiley-Interscience Publication, New York, 1983.
 - 10) Benoit, R., Ling, N., Alford, B. and Gullemin, R.: Seven peptides derived from pro-somatostatin in rat brain. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 107, 944~950, 1982.
 - 11) Brown, M.R., Rivier, C. and Vale, W.: Central nervous system regulation of adrenocorticotropin secretion; Role of somatostatins. *Endocrinology*, 114, 1546~1549, 1984.
 - 12) Senay, E.C. and Levine, R.J.: Synergism between cold and restraint for rapid production of stress ulcers in rats. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 124, 1221~1223, 1966.
 - 13) Nemeroff, C.B., Hernandez, D.E., Orlando, R.C. and Prange, A.J., Jr.: Cytoprotective effect of centrally administered neurotensin on stress-induced gastric ulcers. *Am. J. Physiol.*, 242, G342~346, 1982.
 - 14) Wakabayashi, I., Tonegawa, Y. and Shibasaki, T.: Hyperthermic action of somatostatin-28. *Peptides (Fayetteville)*, 4, 325~330, 1983.
 - 15) Gibbons, J.D.: Nonparametric methods for quantitative analysis. p.173~193, Holt, Rinehart, Winston, New York, 1976.
 - 16) Hase, T. and Moss, B.J.: Microvascular changes of gastric mucosa in the development of stress ulcer in rats. *Gastroenterology*, 65, 224~234, 1973.
 - 17) Kitagawa, H., Fujiwara, M. and Osumi, Y.: Effects of water-immersion stress on gastric secretion and mucosal blood flow in rats. *Gastroenterology*, 77, 298~302, 1979.
 - 18) Fisher, L.A. and Brown, M.R.: Corticotropin-releasing factor; Central nervous system effects on the sympathetic nervous system and cardiovascular regulation. *Current Topics in Neuroendocrinology*, 3, 87~101, 1983.
 - 19) Tache, Y., Goto, Y., Gunion, M.W., Vale, W., Rivier, J. and Brown, M.: Inhibition of gastric acid secretion in rats by intracerebral injection of corticotropin-releasing factor. *Science*, 222, 935~937, 1983.
 - 20) Charpent, G. and Patel, Y.: Characterization of tissue and releasable molecular forms of somatostatin-28 [1-12]-like immunoreactivity in rat median eminence. *Endocrinology*, 116, 1863~1868, 1985.
 - 21) Tannenbaum, G.S., Ling, N. and Brazeau, P.: Somatostatin-28 is longer acting and more selective than somatostatin-14 on pituitary and pancreatic hormone release. *Endocrinology*, 111, 101~107, 1982.
 - 22) Brown, M., Rivier, J. and Vale, W.: Somatostatin-28; Selective action on the pancreatic β -cell and brain. *Endocrinology*, 108, 2391~2393, 1981.
 - 23) Reubi, J.C., Perrin, N.H., Rivier, J. and Vale, W.: High affinity binding sites of somatostatin-28 analog in rat brain. *Life Sci.*, 28, 2191~2196, 1981.
 - 24) Srikant, C.B. and Patel, Y.C.: Somatostatin analogs; Dissociation of brain receptor binding affinities and pituitary actions in the rat. *Endocrinology*, 108, 341~343, 1981.
 - 25) Reubi, J.C., Rivier, J., Perrin, M., Brown, M. and Vale, W.: Specific high affinity binding sites for somatostatin-28 on pancreatic β -cells; Differences with brain somatostatin receptors. *Endocrinology*, 110, 1049~1051, 1982.
 - 26) Robert, A.: Cytoprotection by prostaglandins. *Gastroenterology*, 77, 761~767, 1979.
 - 27) Arakawa, T., Kobayashi, K., Nakamura, H., Chono, S., Yamada, H., Ono, T. and Yamamoto, S.: Effect of water-immersion stress on prostaglandin- E_2 in rat gastric mucosa. *Gastroenterol. Jpn.*, 16, 236~241, 1981.

(受付: 1986年11月20日)