薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
101 (3) 247-253 (1981)

7-Oxo-prostaglandin E₁ Analogs のラットにおけるインドメサシン潰瘍抑制作用

保科憲二,* 川島博行, 黒住精二, 橋本喜信
帝人生物医学研究所

Inhibition of Indomethacin-induced Gastric Ulceration in the Rat by 7-Oxo-prostaglandin E₁ Analogs

KENJI HOSHINA,* HIROYUKI KAWASHIMA, SEIZI KUROZUMI, and YOSHINOBU HASHIMOTO
Teijin Bio-medical Research Laboratory, Asahigaoka, Hino, Tokyo

(Received May 1, 1980)

The synthetic prostaglandin, 7-oxo-prostaglandin E₁ analogs were tested for prevention of ulcer formation induced by indomethacin in rat, and its structure-activity relationship was studied. 7-Oxo-15-methyl prostaglandin E₁ methyl ester (TEI-1226) was the most potent compound of the analogs when given orally. The prevention of indomethacin induced gastrointestinal lesion by TEI-1226 was about 2 times more potent than that by PG E₂, while the potency of diarrhea induction by TEI-1226 was almost equivalent to that of PG E₂. Prostaglandin-like activity of TEI-1226 on smooth muscles (rabbit aorta, guinea-pig trachea, rat stomach, and rat colon) was about 100 times less active than that of PG F_{2a} or PG E₂.

In conclusion, synthetic 7-oxo-PG E₁ analogs appeared to be useful in the treatment for the gastric side effect caused by nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

Keywords—7-oxo-prostaglandin E₁ analogs; antiulcer agents; rat; structure-activity relationship; side effect; diarrhea

緒 言

一般に抗潰瘍剤はその作用機序から 1) 胃酸およびペプシンなどの攻撃因子を抑制する薬と, 2) 防御因子である, mucosal substances の分泌や, mucosal barrier を増強する薬の 2 種類に分けることができる。しかし, 潰瘍発生機序はまだ良くわかっておらず, 胃酸と潰瘍発生の関係は必ずしも相関しない。また, 防御因子を増強する薬については特にその作用機序に不明な点が多く, 臨床的にもその効果が明らかでない。¹⁾ Prostaglandin (PG) 類は強い胃液分泌抑制作用を有することが動物実験²⁻⁴⁾ およびヒト⁵⁻⁷⁾ において明らかにされている。また, 胃粘膜保護作用を有することが報告されている。^{8,9)} しかも PG は胃粘膜において産生する¹⁰⁾ ことから, PG が胃の生理機能の保持に重要な働きをしていると考えられる。このような観点から, PG は攻撃因子と防御因子の両方に作用する新しいタイプの抗潰瘍剤として期待できる。

PG の抗潰瘍剤としての試みは多くの研究者によって行われている。しかし, natural PG はその多彩な生理作用や生体内半減期が短く,¹¹⁾ また, 経口投与では効きにくい¹²⁾ という欠点がある。これを改善する目的で種々の PG analogs の合成が試みられており, 15(S)methyl PG E₁, E₂ あるいは 16,16-dimethyl PG E₂ は natural PG に比べ数十倍強い胃液分泌抑制作用をもつことが報告されている。¹³⁻¹⁵⁾ しかし, これらの PG analogs の強い作用は, 不活化を抑制し, 生体内半減期を長くすることによるものであり, 作用の選択性はあまり期待できない。

Kurozumi ら¹⁶⁾ により合成された 7-oxo-PG E₁ analogs に indomethacin 潰瘍抑制作用を有することを見出し, 本研究では, これらの PG analogs の indomethacin 潰瘍抑制活性と構造の相関性を論じるとともに, 作用の選択性についても若干考察したので報告する。

実 験 方 法

1) **Indomethacin 潰瘍抑制作用** 雄性 SD 系ラット (体重 280—300 g) を用い, 水を自由に与えて 24 時間絶食させた後, indomethacin 20 mg/kg を経口投与した。投与 6 時間後に, エーテル麻酔下で 1% Evans

Fig. 1. Chemical Structure of 7-Oxo-prostaglandin E₁ (7-oxo-PG E₁)

blue 0.5 ml/rat を尾静脈より注入し、10 分後に頭部強打により撲殺し、胃を取り出した。胃内には 1% ホルマリンを 15 ml 注入してふくらませ、1% ホルマリンに 10 分以上浸して固定した。胃を固定後、大弯に沿って切開し、胃体部に発生した色素漏出部の長さを測定し、潰瘍係数とした。¹⁷⁾ 被験化合物は indomethacin 投与の 30 分前および 2 時間後の 2 回経口または皮下投与した。

2) **Indomethacin によるラットの胃腸管潰瘍形成におよぼす PG Analogs 連続投与の影響** 1) と同様のラットを用い、絶食させずに、indomethacin 10 mg/kg を経口投与し、4 日目に胃および腸管に発生した出血性潰瘍を前述した方法に従い測定した。被験化合物は 1 日 2 回ずつ 3 日間経口投与した。第 1 回目の投与は indomethacin 投与の 30 分前に行った。

3) **胃液分泌におよぼす作用** 雄性 SD 系ラット (体重 190—210 g) を 48 時間水のみ与えて絶食させた後、Shay ら¹⁸⁾ の方法に従いエーテル麻酔下で幽門部を結紮した。術後、4 時間絶食絶水で飼育した後に撲殺し、胃内に貯留した胃液を採取し、胃液量、pH、酸度を測定した。酸度は 0.1 N NaOH を用いてフェノールフタレインを指示薬として測定した。被験化合物は幽門結紮直後および 2 時間後に皮下投与した。

4) **下痢作用** Robert ら¹⁹⁾ の方法に従って “enteropooling test” を行った。すなわち、雄性 SD 系ラット (体重 280—300 g) に水のみを与えて 24 時間絶食した後、被験化合物をリン酸緩衝液 (pH 7.4) の溶液として 1 ml/rat を経口投与した。投与 30 分後に撲殺し、腸管の両端を結紮し、十二指腸から回腸までの全小腸を摘出し、腸内容物を指でしごいて目盛付試験管に集め、液量を測定した。

5) **平滑筋に対する作用** Gilmore ら²⁰⁾ の方法に従い、multiple bioassay method を用いて被験化合物の PG 様活性を試験した。平滑筋標本として、ウサギ大動脈、モルモット気管平滑筋、ラットの胃底部平滑筋およびラットの結腸を用いた。平滑筋は 37° の 95% O₂+5% CO₂ の混合ガスで飽和した Krebs Hensleit 液で灌流 (10 ml/min) した。内因性平滑筋作動性物質の影響を除くため、灌流液中には、atropin sulfate 0.1 μg/ml, phenoxylbenzamine hydrochloride 0.1 μg/ml, propranolol hydrochloride 3 μg/ml, tripeleennamine hydrochloride 0.1 μg/ml, methysergide hydrogenmaleate 3.0 μg/ml を添加した。被験化合物は灌流液中に 1 ml/min の速度で 20 秒間 infusion した。平滑筋の反応は isotonic transducer (ME Commercial 製) および isometric transducer (日本光電) を用いて測定し、レコーダに記録した。

6) **被験化合物** 本実験に用いた 7-oxo-PG E₁ analogs の基本構造式を Fig. 1 に示した。化合物は EtOH に溶解し 10 mg/ml を原液として stock し、生理食塩液またはリン酸緩衝液 (pH 7.4) で希釈して用いた。

結 果

1) 7-Oxo-PGE₁ Analogs の Indomethacin 潰瘍抑制作用

Indomethacin 20 mg/kg 経口投与により投与後 6 時間でほぼ全例において強い出血性の線状潰瘍が胃体部に認められた。この indomethacin 誘起潰瘍形成は PGE₂ の 0.05—0.4 mg/kg を経口投与することにより用量相関的に抑制された。この条件下で 7-oxo-PGE₁ analogs の indomethacin 潰瘍の抑制作用を検討した。試験した 7-oxo-PGE₁ analogs の構造式を Fig. 2 にまとめ、さらに indomethacin 潰瘍の抑制活性を比較するために、実験から得られた潰瘍係数より抑制率を算出し dose-inhibition curve を Fig. 2 に示した。

R₁, R₂, R₃ に置換基の無い TEI-0057 および 0058 では indomethacin 潰瘍抑制作用は PGE₂ に比べ弱く、natural configuration type の TEI-0058 では 1.0 mg/kg 経口投与で約 50% 抑制したにすぎなかった。Non-natural configuration type (8,12-diepi analog) の TEI-0057 は 0058 に比べさらに低い活性であった。TEI-0058 の 15 位に -CH₃ 基を導入し、しかもカルボン酸を methylester にした TEI-1146 では活性の上昇が認められた。R₂ (11 位) に -OH 基を導入することにより、さらに潰瘍抑制活性は上昇した (TEI-1146→TEI-1117)。しかし TEI-1117 の潰瘍抑制は PGE₂ の約 1/3 であった。

11 位に -OH 基を、15 位に -CH₃ 基を導入した TEI-1226 の潰瘍抑制活性は 7-oxo-PGE₁ analogs の中で

最も強く、対照に用いた PGE_2 に匹敵する活性を示した (Table I). 15 位の $-\text{CH}_3$ 基の重要性は $-\text{CH}_3$ 基の無い TEI-1373 の活性が弱いことから明らかである. さらに free のカルボン酸とその methyl ester との間の比較では, ester のほうが活性が弱かった. しかし, 13, 14 位の二重結合が飽和されていても (TEI-1130) 活性の減弱は認められなかった.

2) Indomethacin によるラットの胃腸管潰瘍形成におよぼす 7-oxo-PGE₁ Analogs の連続投与の影響

Indomethacin の 10 mg/kg を経口投与することにより 4 日目にはラットの胃体部および腸管に出血性の潰瘍が著明に認められた. この条件下において, 7-oxo-PGE₁ analogs の 3 日間の連続投与における抑制作用を PGE_2 と比較した.

結果は Table II にまとめ, 抑制率の dose response curve を Fig. 3 および 4 に示した. 胃体部の出血性潰瘍に対し, TEI-1226 は 0.05 mg/kg/day の連投により 64.0% の有意な潰瘍の抑制を示した. この抑制作用は用量相関的であった. 一方 PGE_2 の 0.05 mg/kg/day では有意な潰瘍抑制が認められず, 0.17 mg/kg/day より潰瘍抑制が認められた. これらの結果から TEI-1226 の連投における抗潰瘍作用は PGE_2 の約 2 倍程度強いと思われる.

また単回投与において非常に活性の弱かった TEI-1373 は 0.35 mg/kg/day の連投で 82% の有意な潰瘍抑制作用を示した. この抑制活性と同用量における PGE_2 の抑制活性の間には統計的な有意差は認められず, TEI-1373 の連投における抗潰瘍作用は PGE_2 とほぼ同等と思われる.

腸管の粘膜障害に対しては, 0.35 および 0.7 mg/kg/day の連投で TEI-1226 および PGE_2 とともにほぼ同等の抑制活性を示した. しかし, TEI-1226 は低用量の 0.05 mg/kg/day でも有意差は認められなかったが約 30% の抑制を示したのに対し, PGE_2 では腸管粘膜障害の抑制作用はほとんど消失した. 一方 TEI-1373 は高用量では抑制作用が弱くなる傾向を示した.

Fig. 2. Inhibition of Indomethacin induced Gastric Ulcer by 7-Oxo-PGE₁ Analogs

Rats were fasted for 24 hr and ulcer formation was determined for 6 hr after indomethacin (20 mg/kg *p.o.*) administration. Prostaglandin analogs were administered 30 min before and 2 hr after indomethacin administration.

TABLE I. Effect of 7-Oxo-PGE₁ Analogs and PGE₂ on Indomethacin induced Gastric Ulcer in Rats

Compounds	Dose mg/kg <i>p.o.</i>	N	Ulcer index (mm)	Inhibition (%)
Control	—	9	17.2 ± 2.6	
PG E ₂	0.1	7	8.1 ± 1.8*	53.0
	0.2	7	4.3 ± 1.2**	75.0
	0.4	7	0.6 ± 0.5***	96.5
TEI-1226	0.4	7	3.8 ± 1.0***	77.9
	0.8	7	0.5 ± 0.3***	97.1
TEI-1373	0.4	7	13.6 ± 8.1	25.9
	1.0	7	8.9 ± 1.6*	54.1

Significant difference from control with *; $p < 0.05$, **; $p < 0.01$ and ***; $p < 0.001$ respectively
24 hr fasted rats were used and ulcer was determined for 6 hr after indomethacin (20 mg/kg *p.o.*) administration.
Prostaglandin analogs were administered 30 min before and 2 hr after indomethacin administration.

TABLE II. Effect of 7-Oxo-PG E₁ Analogs and PG E₂ on Indomethacin induced Gastric Ulcer and Intestinal Lesion in Rats

Compounds	Dose mg/kg/day (p.o.)	N	Stomach		Intestine	
			Ulcer index(mm)	Inhibition(%)	Lesion index(mm)	Inhibition(%)
Control	—	7	5.0 ± 1.0		100.0 ± 15.3	
PG E ₂	0.05	7	3.5 ± 0.8	30.0	98.0 ± 12.3	2.0
	0.17	7	1.3 ± 0.6*	74.0	81.3 ± 9.6	18.7
	0.35	7	0.2 ± 0.1**	96.0	54.3 ± 9.9*	45.7
	0.7	7	0.4 ± 0.6*	92.0	41.2 ± 9.0*	58.8
TEI-1226	0.05	7	1.8 ± 0.6*	64.0	66.5 ± 15.5	33.5
	0.17	7	0.1 ± 0.1**	98.0	60.8 ± 13.3	39.2
	0.35	7	0.1 ± 0.1**	98.0	54.3 ± 9.0*	45.7
	0.7	7	0.1 ± 0.1**	98.0	50.2 ± 10.0*	49.8
TEI-1373	0.05	7	3.3 ± 0.6	34.0	101.0 ± 17.3	0
	0.35	7	0.9 ± 0.5*	82.0	70.3 ± 16.2	29.7
	0.7	7	0.5 ± 0.5**	90.6	58.7 ± 6.3*	41.3
	1.4	7	0.3 ± 0.1**	94.0	66.3 ± 8.9	33.7

Significant difference from control (*; $p < 0.05$, **; $p > 0.01$)

Indomethacin was given 10 mg/kg orally and ulcer was determined 4 days later.

Prostaglandin analogs were given twice per day for 3 days.

Fig. 3. Effect of 7-Oxo-PG E₁ Analogs on Indomethacin induced Gastric Ulcer in Rats

Indomethacin was given 10 mg/kg orally and the ulcer formation was determined 15 hr after last administration of prostaglandin analogs. Prostaglandin analogs were given twice per day for 3 days.

3) 胃液分泌に対する作用

7-Oxo-PGE₁ analogsのうち TEI-1130 (natural type) と TEI-1129 (non-natural type) の胃液分泌抑制作用を PGE₂ と比較した。TEI-1130 は 3.0 mg/kg の皮下投与により胃液量の低下および胃酸分泌を有意に抑制した。一方 non-natural type の TEI-1129 は TEI-1130 に比べほとんど胃液分泌抑制を示さなかった (Table III)。

4) 下痢作用 (Enteropooling Test)

結果は Fig. 5 にまとめた。腸管内貯留液量は PGE₂ 0.1—10 mg/kg 投与により用量相関的に増加した。これに対し、7-oxo-PGE₁ analogs のうち 4 種類について試験した。腸管内貯留液量増加活性は Fig. 2 に示した indomethacin 潰瘍抑制活性とほぼ同じであった。

Fig. 4. Effect of 7-Oxo-PG E₁ Analogs on Indomethacin induced Intestinal Lesion in Rats

Indomethacin was given 10 mg/kg orally and the ulcer formation was determined 15 hr after last administration of prostaglandin analogs. Prostaglandin analogs were given twice per day for 3 days.

○—○, TEI-1226
△—△, TEI-1373
●—●, PGE₂

TABLE III. Effect of 7-Oxo-PG E₁ Analogs and PG E₂ on Gastric Acid Secretion in Pylorus Ligated Rats

Compounds	Dose mg/kg s.c.	N	Volume(ml)	Acidity(μ Eq/ml)
Control	—	5	5.6 $\pm$ 0.9	467.3 $\pm$ 153.0
PG E ₂	3.0	6	1.3 $\pm$ 0.1***	18.6 $\pm$ 0.4***
TEI-1129	3.0	6	4.1 $\pm$ 0.6	309.0 $\pm$ 59.1*
TEI-1130	3.0	6	1.8 $\pm$ 0.2***	152.4 $\pm$ 32.5*

Significant difference from control (*; $p > 0.05$, ***; $p > 0.001$). Rats were fasted for 24 hr and ligated pylorus under the ether anesthesia. Gastric volume and acidity was measured 4 hr after the treatment.

PGE₂, TEI-1226 および TEI-1373 の 1 mg/kg *p.o.* より有意な腸内水分貯留が認められた。PGE₂ と TEI-1226 の水分貯留作用の間には統計的な有意差は認められないが、TEI-1226 の作用のほうが若干活性は弱い傾向が認められた。

試験した他の 7-oxo-PGE₁ analogs は TEI-1226 および PGE₂ に比べ腸内水分貯留作用が弱く、TEI-1373 > TEI-0058 > TEI-0057 の順に活性の低下が認められた。このような 7-oxo-PGE₁ analogs の腸内水分貯留活性は Fig. 2 に示した indomethacin 潰瘍抑制活性はほぼ平行していた。

5) 摘出平滑筋に対する作用

7-Oxo-PGE₁ analogs のうち TEI-1226 と TEI-1146 の平滑筋に対する作用を PGE₂, F₂ α と比較した。いずれも平滑筋収縮活性は PGE₂, F₂ α の

Fig. 5. Enteropooling Assay of 7-Oxo-PG E₁ Analogs

Each analog was given orally to 24 hr fasted rats and intestinal fluid was collected 30 min after treatment. Each point represents mean of 4 to 6 animals and vertical bar is standard error of mean. Significant difference from control level (*; $p < 0.05$, **; $p < 0.01$ and ***; $p < 0.001$)

Fig. 6. Effect of 7-Oxo-PG E₁ Analogs on Smooth Muscles

Isolated trachea of guinea pig, stomach fundus strip and colon of rat were superfused with Krebs Henseleit at 10 ml/min by mean of cascade. Samples were infused at 1 ml/min for 20 sec in superfused fluid. Contraction of smooth muscles was recorded isotonically or isometrically. Data were mean of three experiments.

△—△, TEI-1146 □—□, TEI-1226 ○—○, PGE₂ ●—●, PGE₂

1/100—1/1000 以下であった (Fig. 6). また大動脈の収縮は用いた濃度ではほとんど認められなかった.

考 察

非ステロイド系抗炎症薬である indomethacin は薬理活性用量に近い量でラットに強い胃粘膜障害 (indomethacin 潰瘍) を惹起する. この作用は indomethacin の prostaglandin (PG) 生合成阻害による胃腸管粘膜の PG deficiency が原因であると考えられている.²¹⁾ 実際に natural PG 類はこの indomethacin 潰瘍を強く抑制する. このような点から, 合成 PG analogs の抗潰瘍活性の評価に indomethacin 潰瘍モデルは適していると考えられる.

7-Oxo-PGE₁ analogs の indomethacin 潰瘍抑制活性を検討した結果, 基本構造として, 7-oxo-PGE₁ は natural configuration type の方が強い抗潰瘍作用を示した. また胃液分泌抑制作用についても同様であった. すなわち, natural configuration type である TEI-1130 には胃液分泌抑制が認められるにもかかわらず, non-natural configuration type の TEI-1129 には作用は認められなかった.

Pamwell ら²²⁾ によれば, natural type と epi type の PG の生理活性を調べた結果, racemic 11-epi または, 15-epi-PGE₁ は parent compound に比べ平滑筋収縮作用は 1/10—1/1000 であった. この結果からも, 基本的に natural configuration type の合成 PG analogs に高い抗潰瘍活性が予測された.

試験に供した 7-oxo-PGE₁ analogs の中で 15-CH₃ を有する 7-oxo-PGE₁ methyl ester (TEI-1226) に最も強い indomethacin 潰瘍抑制活性を見出した. Lippmann²³⁾ らは 9-oxo-11-deoxy PG analogs について, indomethacin 潰瘍抑制作用を検討し, 著者らの結果と同様 15 位の methyl 基およびカルボン酸の methyl ester 化した化合物に経口投与可能な活性の強い化合物を見出している.

生体における endogenous PG は肺において, 15 位の —OH 基が脱水素酵素により急速に不活化されてしまう²⁴⁾ が, 15 位に —CH₃ 基を導入することにより, —OH の脱水素反応が阻害される. 一方, PG のもつ薬理活性は低下しない. TEI-1226 が TEI-1373 に比べ抗潰瘍活性が強いのは, 上記の理由によるものと推測される. また, カルボン酸の methyl ester 化は, 脂肪酸の β -oxydation を抑制すると考えられ, さらに 7-oxo- が入ることも degradation enzyme の基質になりにくくしていると考えられる. このように, TEI-1226 の活性の一部が, natural PG に比べ生体内での不活化が抑制され, 作用が持続すると推測される.

TEI-1226 1 回投与では, PGE₂ に比べ潰瘍抑制活性は同等もしくは若干弱いにもかかわらず, 3 日間の連投実験では強い抑制作用が認められた. しかし, 平滑筋に対する作用は, natural PGE₂, F_{2a} の 1/100 以下であり, 7-oxo-PGE₁ analogs の intrinsic activity は非常に弱かった. この事実は, TEI-1226 の活性発現に不活化阻害による作用の持続が関連していると考えられる. しかも, 副作用の点からみても, indomethacin 潰瘍抑制が天然 PG と同等もしくはそれ以上にもかかわらず TEI-1226 が平滑筋に対して作用が弱いという点で, natural PGE₂, F_{2a} とは, 作用スペクトルがある程度分離されていることは興味深いことである.

PG の副作用である下痢作用は enteropooling test の結果, その活性の強さが PGE₂ $\geq$ TEI-1226 $>$ TEI-1373 であった. PG の抗潰瘍作用と下痢作用を必ずしも十分に分離できなかった. しかし, PGs の中で F_{2a}, A₂ などは下痢作用がほとんど認められない,²⁵⁾ にもかかわらず, indomethacin 潰瘍抑制作用を有しており,²¹⁾ PG analogs の適切な化学構造の変換により, 2 つの作用をある程度分離可能であると思われる.

胃における PG の生理機能はまだ不明な点が多いが, 胃粘膜における PG の生合成,¹⁰⁾ 潰瘍患者の胃粘膜の PG 含量,²⁶⁾ 酢酸潰瘍の治癒過程が非ステロイド系抗炎症剤により遅延する,²⁷⁾ などの事実は潰瘍の抑制および治癒に PG が重要な働きを持っていることを示唆している. 代表的な非ステロイド系抗炎症剤である indomethacin により誘起される胃粘膜障害を 7-oxo-PGE₁ analogs が抑制することは, 非ステロイド系抗炎症剤の副作用防止に有用であることを示唆している. しかし, この実験モデルは, 粘膜の出血性障害であり, ヒトの潰瘍とは明らかに異なるものである. TEI-1226 および TEI-1373 を抗潰瘍薬として検討する場合, 種々の潰瘍モデルを用いて検討する必要がある.

結 論

7-Oxo-prostaglandin E₁ (PGE₁) analogs のラットにおける indomethacin 潰瘍抑制作用とその構造活性相関

について検討した。試験に供した 7-oxo-PGE₁ analogs の中では TEI-1226 が最も強い indomethacin 潰瘍抑制作用を示した。単回投与では、その抑制作用は天然の PGE₂ と同程度であった。連投した場合には、TEI-1226 の indomethacin 潰瘍抑制作用は PGE₂ の約 2 倍強力であった。

PG の特徴である下痢作用をラットを用いて enteropooling test により検討した結果、TEI-1226 の下痢作用は天然の PGE₂ と同程度であった。摘出平滑筋（モルモット気管、ラットの胃底部平滑筋、ラットの結腸）に対する TEI-1226 の作用は PGE₂ または PGF_{2α} の 1/100 以下であった。

以上の結果より、7-oxo-PGE₁ analogs は非ステロイド系炎症剤のもつ胃粘膜障害を軽減するのに有用であると思われる。

引用文献および注

- 1) 吉 利和編 “胃・十二指腸潰瘍のすべて” 南江堂 1971, p.19.
- 2) A. Robert, J.E. Nezamis, J.P. Phillips, *Am. J. Dig. Dis.*, **12**, 1073 (1967).
- 3) A. Robert, J.E. Nezamis, J.P. Phillips, *Gastroent.*, **55**, 481 (1968).
- 4) E.Z. Dajani, D.A. Callison, R.G. Bianchi, D.R. Driskill, *Dig. Dis.*, **21**, 1020 (1976).
- 5) E.E. Wilson, C. Phillips, R.A. Levine, *Gastroent.*, **61**, 201 (1971).
- 6) M. Classen, H. Koch, J. Bickhardt, G. Topf, L. Dewling, *Dig.*, **4**, 333 (1971).
- 7) T. Wada, M. Ishizawa, *Jap. J. Clin. Med.*, **28**, 2465 (1970).
- 8) T.K. Chandhury, E.D. Jacobson, *Gastroent.*, **74**, 59 (1978).
- 9) C. Johansson, B. Kollberg, R. Nardemar, S. Berytrom, *Lancet*, **1979**, 317.
- 10) B.M. Peskar, *Biochem. et Biophys. Acta*, **487**, 307 (1977).
- 11) 鹿取 信, 山本尚三, 佐藤和雄著 “プロスタグランジン” 1978 講談社.
- 12) E.W. Horton, I.H. Main, C.J. Thompson, P.M. Wright, *Gut.*, **9**, 155 (1968).
- 13) A. Robert, E.W. Yankee, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **148**, 1158 (1975).
- 14) S.M.M. Karim, C.D. Bahana, P.A. Ganesan, *Prostaglandins.*, **4**, 71 (1973).
- 15) E.Z. Dajani, D.R. Driskill, R.G. Bianchi, P.W. Collins, R. Pappo, *Dig. Dis.*, **21**, 1049 (1976).
- 16) T. Tanaka, S. Kurozumi, T. Toru, M. Kobayashi, S. Miura, S. Ishimoto, *Tetrahedron*, **33**, 1105 (1977).
- 17) E. Adami, E. Marazzi-Uberti, C. Turba, *Arch. Int. Pharmacodyn.*, **147**, 113 (1964).
- 18) H. Shay, S.A. Kararov, S.S. Fels, D. Maranze, M. Gruenstein, H. Siplet, *Gastroent.*, **5**, 43 (1945).
- 19) A. Robert, J.E. Nezamis, C. Lancaster, A.J. Hanchar, M.S. Klepper, *Prostaglandins*, **11**, 809 (1975).
- 20) J. Gilmore, J.R. Vane, J.H. Whyllie, *Nature* (London), **218**, 1135 (1968).
- 21) B. Samuelsson, R. Paoletti, (鹿取 信監訳) “プロスタグランジンおよびトロンボキサン研究の進歩” 日本メディカルセンター 1976, p.457
- 22) P.W. Pamwell, J.E. Shaw, *Nature* (London), **235**, 163 (1972).
- 23) W. Lippmann, *Prostaglandins.*, **7**, 1 (1974).
- 24) J.R. Weeks, D. W. Dacharme, W.E. Magee, W.L. Miller, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **186**, 67—74 (1973).
- 25) A. Robert, “Prostaglandins,” Vol. 3, Plenum Press, New York and London, 1977, p. 225.
- 26) W. Schigel, H.C. Dollinger, S. Raptis, *Clin. Sci. Mol. Med.*, **52**, 255 (1977).
- 27) K. Takagi, Y. Abe, *Jap. J. Pharmacol.*, **24**, 345 (1974).