薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
110 (2) 85-104 (1990)

十二指腸の粘膜防御機構におけるアルカリ分泌の重要性.
管腔及び粘液層内での酸の中和

竹内孝治

京都薬科大学, 〒607 京都市山科区御陵中内町 5

Bicarbonate Secretion in the Mucosal Defensive Mechanism of the Duodenum.
Acid Neutralization with HCO_3^- in the Lumen and Mucus Gel

Koji TAKEUCHI

Department of Applied Pharmacology, Kyoto Pharmaceutical University,
Misasagi, Yamashina, Kyoto 607, Japan

Bicarbonate secretion from the surface epithelial cells in the duodenum is an active process depending on tissue metabolism and blood flow, and regulated by humoral and neuronal factors as well as endogenous prostaglandins (PGs). The duodenal mucosa has been also able to respond luminal acid by a significant rise in alkaline secretion, mediated mainly by PGs, and the impairment of this process is involved in the pathogenic mechanism of various duodenal ulcer models. The mechanism of mucosal protection by HCO_3^- secretion is two ways: one is neutralization of luminal acid, and the other the establishment of pH gradient in the mucus gel with the aid of the physicochemical property of mucus. Although the majority of H^+ is neutralized by secreted HCO_3^- in the lumen and mucus gel, the ultimate mucosal protection is ensured by removal of back-diffused H^+ through intramucosal neutralization with HCO_3^- and translocation by blood flow. Thus, HCO_3^- secretion in collaboration with mucus plays an important role as the first line of defense (pre-epithelial barrier) in the duodenal mucosal protection.

Keywords—duodenum; mucosal defensive mechanism; HCO_3^- secretion; mucus pH gradient; endogenous prostaglandin; duodenal ulcer

はじめに

上部消化管に位置する胃・十二指腸が酸に対して抵抗性を有することは古くより知られている。通常、ヒトの胃において分泌される酸の濃度は約 145 meq/l であり、たとえそれが管腔内で若干希釈されるとしても、胃粘膜が高い酸度を有する胃液に露呈されることは事実である。胃より排泄された酸は十二指腸内で素早く中和されるわけだが、起始部における pH は 2 程度まで不連続的に低下することも知られている。このような酸の攻撃に対する粘膜防御の機構として、歴史的には、Florey ら¹⁾による十二指腸粘膜の耐酸性の実証あるいは Hollander²⁾及び Davenport ら³⁾による“mucus barrier”や“mucosal barrier”の概念の提唱などが成されてきたが、その実体については依然不明であった。しかし、過去数年間における研究により、これら両部位での粘膜防御に HCO_3^- 分泌が多面的な役割を担っていることが次第に明らかとなってきた。それらの研究の原動力となったものが HCO_3^- 分泌の実証であり、⁴⁾ また HCO_3^- 分泌と粘液層との機能協同体である“粘液-重炭酸”バリアー、すなわち粘液層中に発生する pH 勾配の実証であった。^{5,6)}

上述した背景のもと、著者らは *in vitro* 実験系において胃粘液層 pH 勾配の特性を調べ、更に *in vivo* 実験系において胃・十二指腸アルカリ分泌の生理学的調節機構並びに意義について検討することにより、 HCO_3^- を中心とした胃・十二指腸粘膜防御機構の体系化に努めてきた。胃におけるアルカリ分泌反応の詳細については著者の拙著⁷⁻¹²⁾を参考にして頂き、本稿では (a) 十二指腸アルカリ分泌の一般的特性及び調節機序、(b) 十二指腸潰瘍の成因としてのアルカリ分泌異常、並びに (c) 粘液ゲル層 pH 勾配の実証及び“粘液-重炭酸”バリアーの特性に関して、著者らの研究結果を中心に概説し、主として十二指腸の粘膜保護における HCO_3^- の重要性について

言及したい。

十二指腸アルカリ分泌の一般的特性

1939 年, Florey ら¹⁾は数種の哺乳動物の十二指腸粘膜が消化管の中でも極めて高い耐酸性を有することを報告し, しかもその耐酸性が胆汁あるいは膵液中の HCO_3^- に依存しないものであることを示した. その後の研究により, 十二指腸での H^+ の除去には管腔内から粘膜内への H^+ の back-diffusion, 組織 HCO_3^- の管腔内への漏出及び Brunner 腺からのアルカリ性粘液分泌などが重要であると考えられた. 1978 年, Harmon ら¹³⁾は Brunner 腺を除いた十二指腸部を酸で灌流した場合, 十二指腸液中の PCO_2 が血中 PCO_2 よりはるかに高くなることを見出した. この事実は H^+ がこの部位で分泌された HCO_3^- により中和されていることを意味するものであり, それ以後, 十二指腸アルカリ分泌が消化器研究の重要な課題となってきた.

1. アルカリ分泌の測定法 十二指腸からのアルカリ分泌も原則的には他の部位における HCO_3^- 分泌と同様に, modified ussing chamber を使用した *in vitro* 実験系,¹⁴⁾ あるいは適当な部位の十二指腸ループを使用した *in vivo* 実験系¹⁵⁾において測定される (Fig. 1). いずれの場合においても HCO_3^- 分泌は pH-stat 法を用い粘膜側溶液あるいは灌流液を低濃度の HCl (5—10 mM) で終点 pH を 7.4 として連続的に滴定することにより行われる. 両性類以外の動物では十二指腸起始部に Brunner 腺が存在するため, 粘膜上皮からの HCO_3^- 分泌のみを測定したい場合には起始部を除いた部分を使用する. また, 胆汁及び膵液中の HCO_3^- の影響を取り除くために, 胆管及び膵管 (総胆管) の開口部を除いて使用しなければならない. 著者らは十二指腸ループを pH 4.5 の生理食塩水で灌流下にループからの排出液の pH を粘膜電位差 (PD) と共に連続的に記録することによりアルカリ分泌をより敏感にかつ定量的に測定する系も考案している (Fig. 2).^{16,17)} この系における特徴としては HCO_3^- の分泌量を管腔内での酸の中和量として pH の変化曲線から算出できることであり, また PD の同時測定によりアルカリ分泌に対するイオン輸送の面からの解析をある程度可能にした点である. 勿論, この場合の HCO_3^- 分泌量は灌流液を pH 4.5 まで逆滴定することによって求めた値と近似する.

2. アルカリ分泌に影響を与える薬物 a. *In Vitro* 実験系——ウシガエルの摘出十二指腸粘膜は Brunner 腺を含まないため, 粘膜上皮細胞からの HCO_3^- 分泌を選択的に測定するために好都合である. 摘出した十二指腸粘膜からのアルカリ分泌は同種の胃粘膜からの HCO_3^- 分泌 ($0.2\text{--}0.5 \mu\text{eq}/\text{cm}^2/\text{h}$) と比較して多量である (ca. $1.0 \mu\text{eq}/\text{cm}^2/\text{h}$). ウシガエル十二指腸アルカリ分泌に影響を与える薬物は Table I にまとめているが, 一般的に十二指腸 HCO_3^- 分泌は adenosine 3',5'-cyclic monophosphate (c-AMP) を細胞内での second messenger としており, prostaglandins (PGs) あるいは gastric inhibitory polypeptide (GIP), glucagon などの消化管ホルモン, 更には opioid peptide などでも亢進することが報告されている.^{14,18-21)} また, Ca^{2+} ionophore である A-23187 によっても HCO_3^- 分泌の増加が得られ, 逆に漿膜側から Ca^{2+} を除去することにより分泌の低下が観察されることから, Ca^{2+} もアルカリ分泌において messenger 的役割を果たしていることが推測されている.²²⁾ 一方, 十二指腸アルカリ分泌は acetazolamide (炭酸脱水素酵素阻害薬), 非ステロイド系抗炎症薬 (PG 合成阻害薬), あるいは anoxia, cyanide (酸化的脱酸素化反応阻害薬) などにより抑制される.^{20,28)} これらの結果より, 十二指腸からの HCO_3^- 分泌が粘膜代謝に依存した能動的な過程であることは明瞭であるが, 粘膜透過性の良さに基づく受動的拡散による HCO_3^- 分泌も全体の 40% 程度存在すると考えられている.^{14,15)} 膜を介する輸送形式については,

Fig. 1. Schematic Illustration of the System to Determine HCO_3^- Secretion in the Anesthetized Rat Duodenum

The duodenum was perfused at a flow rate of 1 ml/min with saline that was gassed with 100% O_2 , heated at 37°C and kept in a reservoir, and HCO_3^- secretion was titrated at luminal pH 7.4 using a pH-stat method and by adding 10 mM HCl.¹⁵⁾

Fig. 2. Schematic Illustration of the System to Determine HCO_3^- Output and Potential Difference (PD) in the Duodenum of Anesthetized Rat

The duodenum was perfused with acidified saline (pH 4.5) and HCO_3^- output was monitored using pH deflections. HCO_3^- output was also measured by back-titration of the perfusate to pH 4.5.¹⁷⁾

TABLE I. Effects of Various Agents on HCO_3^- Secretion Using *in Vitro* Preparations of Amphibian Duodenum

Stimulatory drug	
Dibutyl cyclic AMP (10^{-6} mol/l)	Prostaglandin E_2 (10^{-8} mol/l) ^{a)}
Arachidonic acid (10^{-6} mol/l) ^{a)}	16,16-Dimethyl prostaglandin E_2 (10^{-8} mol/l) ^{a)}
β -Endorphin (10^{-6} mol/l) ^{a)}	Prostaglandin $\text{F}_{2\alpha}$ (10^{-6} mol/l) ^{a)}
Gastric inhibitory polypeptide (10^{-10} mol/l) ^{a)}	Theophylline (10^{-2} mol/l)
IMX (3-isobutyl-1-methylxanthine, 10^{-6} mol/l)	Vasoactive intestinal polypeptide (10^{-6} mol/l) ^{c)}
Neurotensin ^{b)}	
Pancreatic glucagon (10^{-8} mol/l) ^{a)}	
Inhibitory drug	
Acetazolamide (5×10^{-3} mol/l) ^{a)}	Indomethacin (5×10^{-5} mol/l) ^{a)}
Anoxia	Ouabain (10^{-5} mol/l)
Cyanide ions (5×10^{-3} mol/l)	Pancreatic glucagon (10^{-6} mol/l) ^{a)}
2,4-Dinitrophenol (10^{-5} mol/l)	Thiocyanate ions (1.5×10^{-2} mol/l)
No effect	
Dibutyl cyclic GMP (10^{-4} mol/l)	Omeprazole (10^{-5} mol/l)
Bombesin (10^{-7} mol/l)	Secretin (10^{-8} mol/l) ^{a)}
Carbachol (10^{-4} mol/l)	Serotonin (10^{-4} mol/l)
Carbenoxolone (10^{-4} mol/l)	SITS (4-acetamino-4'-isothiocyano-stilbene-2,2'-disulfonic acid, 10^{-4} mol/l)
Cholecystokinins (10^{-8} mol/l)	Somatostatin (10^{-7} mol/l)
Cimetidine (10^{-4} mol/l) ^{a)}	Substance P (10^{-7} mol/l)
Gastrins (10^{-7} to 10^{-5} mol/l) ^{a)}	Taurocholate (10^{-4} mol/l)
Histamine (10^{-4} mol/l)	Urogastrone (10^{-7} mol/l)
Insulin (10^{-6} mol/l)	

a) Similar results were also obtained using *in vivo* preparations of mammalia, b) only *in vitro* preparations of mammalia, c) only in mammalia.²⁰⁾

Fig. 3. Membrane Transport of HCO_3^- in the Surface Epithelial Cell of the Duodenum

- (1) Cl^- - HCO_3^- exchange at the apical membrane,
- (2) HCO_3^- transport coupled with Na^+/K^+ ATPase,
- (3) passive diffusion of HCO_3^- through paracellular pathways. CA, carbonic anhydrase.

Flemström により 2 つの異なる経路が提出されており,²⁰⁾ 1 つは PG 及び c-AMP で刺激される経路であり, 他方はある種のホルモン (GIP) で促進される apical membrane での Cl^- - HCO_3^- 交換を介する経路である (Fig. 3). ただし, これらの仮説に対しては異論もあり, Simson ら²⁴⁾ は十二指腸 HCO_3^- 分泌が serosal membrane で Na^+/K^+ ATPase に依存したものであり, HCO_3^- 分泌量と Na^+ の net flux との間には高い相関性が存在することを報告している. 事実, HCO_3^- 分泌は漿膜側から Na^+ を除去することにより著明に減少するし, また Na^+/K^+ ATPase 阻害薬である ouabain が十二指腸アルカリ分泌を PG 存在下においても抑制することが示されている.²⁴⁾

b. *In Vivo* 実験系——現在までにラット, イヌなど多くの哺乳動物を使用し *in vivo* 条件下での十二指腸アルカリ分泌が実証されている.^{15-17, 19-21)}

In vitro 実験系において認められたように, 十二指腸アルカリ分泌は種々の PGs (特に, E type) により

著明に促進される. ただし, 基礎分泌の高いウサギ, モルモットでは PG の効果が現れ難く, indomethacin など HCO_3^- 分泌が抑制されている場合においてのみ PG の効果が出現してくることが報告されている.²⁵⁾ このような PG 感受性の種による相異は十二指腸アルカリ分泌が内因性 PGs により調節されていることを示すと共に, この相異が粘膜内 PG tone の違いに基づくものであることを示唆している. ラットの十二指腸アルカリ分泌は PG(dmPGE₂) の管腔内適用の他, 皮下あるいは静脈内投与によっても著明に亢進する (Fig. 4).¹⁵⁾ その他, 十二指腸アルカリ分泌は glucagon, GIP, cholecystokinin, あるいは neurotensin により促進される. 胆汁 HCO_3^- を著明に増加させることで知られている secretin はイヌ, ネコ, モルモットの十二指腸では HCO_3^- 分泌に影響を与えないが, ラットにおいては大量を用いた場合, 軽度の HCO_3^- 分泌の亢進が認められている. また, 少量の opioid peptide である β -endorphin, enkephalin もラット十二指腸からのアルカリ分泌を促進させる.²⁶⁾ この効

Fig. 4. Effects of dmPGE₂ on Duodenal HCO_3^- Secretion in Anesthetized Rats

dmPGE₂ was given subcutaneously, intravenously or topically applied to the duodenum for 30 min. Data are presented as the mean $\pm$ S.E. of values determined every 15 min from 6 rats.¹⁵⁾

a) $p < 0.05$.

○, control; ●, 16-dmPGE₂.

果は opioid μ -レセプターを介しており, μ -レセプター拮抗薬である naloxone により抑制される. 一方, HCO_3^- 分泌の血流に対する依存性を調べた実験では, 十二指腸 HCO_3^- 分泌は脱血ショックあるいは全身血圧の低下により著明に減少することが示されており, 粘膜血流への依存性の高さが指摘されている.^{27,28)} アルカリ分泌に対する脱血ショックの影響は HCO_3^- を静脈内に注入することにより改善され, この際, 血中の $[\text{HCO}_3^-]$ 濃度はアルカリ分泌と平行して変化していることが確認されている (Fig. 5, Table II).²⁸⁾

3. アルカリ分泌の調節機序 a. 神経性調節

節——十二指腸アルカリ分泌の調節には GIP, glucagon など内分泌系の因子ばかりでなく神経性機序も含まれている. 酸分泌の場合と同様, アルカリ分泌は迷走神経の刺激により促進され, 交感神経刺激により抑制される.^{29,30)} 前者の促進作用は atropine あるいは hexamethonium で遮断されることから, cholinergic な機序を介するものと思われる. 交感神経作動性アミンである catecholamines のアルカリ分泌に対する作用は複雑であり, その抑制作用は α_2 受容体を介して発現するが, α_2 拮抗薬の存在下では α_1 受容体を介して促進作用が認められる.³⁾ 一方, 末梢性コリン作動性薬物の効果については意見の一致を見ていないが,³²⁾ 著者らはラット十二指腸において carbachol 及び bethanechol が弱いながらもアルカリ分泌を促進することを観察している (Fig. 6).¹⁷⁾ Carbachol による作用が atropine (nonselective M_1 and M_2 antagonist) により拮抗されることは勿論のことであるが, selective M_1 antagonist である pirenzepin では有意な効果は得られない (Fig. 7).³³⁾ すなわち, 迷走神経刺激によるアルカリ分泌の亢進は末梢ではムスカリン

Fig. 5. Effects of NaHCO_3 (3 mmol/kg/h) on Acid-Induced Duodenal HCO_3^- Secretion in Anesthetized Rats under Normal and Hemorrhagic Shocked Conditions

The duodenal loop was perfused for 10 min with 10 mM HCl 1 h after hemorrhagic shock (3 ml bleeding from the carotid artery). NaHCO_3 was infused intravenously during a test period. Data are presented as the mean $\pm$ S.E. from 6 rats. a) Statistically significant from the group subjected to hemorrhagic shock alone, at $p < 0.05$,²⁸⁾

○, NaHCO_3 alone; ●, hemorrhagic shock saline; □, hemorrhagic shock NaHCO_3 .

TABLE II. Changes in Arterial Blood Pressure and pH, and Plasma HCO_3^- Concentrations during Hemorrhagic Shock in Anesthetized Rats with or without Intravenous Infusion of NaHCO_3

Group	A Control plus saline	B Hemorrhagic shock plus saline	C Hemorrhagic shock plus NaHCO_3 (3 mmol/kg/h)
No. of rats	6	6	6
Before			
BP (mmHg)	116.1 $\pm$ 11.3	108.3 $\pm$ 10.3	124.9 $\pm$ 14.3
pH	7.43 $\pm$ 0.02	7.36 $\pm$ 0.01	7.37 $\pm$ 0.04
$[\text{HCO}_3^-]$ (meq/l)	20.6 $\pm$ 1.2	22.5 $\pm$ 1.4	20.0 $\pm$ 1.0
After			
BP (mmHg)	109.4 $\pm$ 16.7	56.4 $\pm$ 16.2 ^{a-c)}	64.3 $\pm$ 14.7 ^{b,c)}
pH	7.38 $\pm$ 0.02	7.31 $\pm$ 0.02 ^{b,c)}	7.45 $\pm$ 0.01 ^{d)}
$[\text{HCO}_3^-]$ (meq/l)	22.4 $\pm$ 2.1	16.4 $\pm$ 1.3 ^{b,c)}	25.5 $\pm$ 1.2 ^{b,d)}

All values are presented as the mean $\pm$ S.E. from 6 rats per group. Hemorrhagic shock was performed by bleeding from the carotid artery in an amount of 3 ml/200 g body wt. Saline or NaHCO_3 was infused intravenously throughout the experimental period (1.5 h) at a rate of 1.2 ml/h. Arterial blood samples were taken immediately before and 1.5 h after the onset of hemorrhagic shock. a) Statistically significant at $p < 0.05$, b) from the corresponding values in Before in each group, c) from group A, and d) from group B.²⁸⁾

Fig. 6. Stimulation of HCO_3^- Output by Carbachol and Bethanechol in the Rat Duodenum

Each agent was given intravenously.³³⁾

M_2 受容体を介して生じているものと思われる。また、末梢性コリン作動薬の作用は Ca^{2+} 拮抗薬である verapamil でも有意に抑制されることから、この場合の細胞内 mediator として Ca^{2+} が推察されている。最近、Flemström ら³⁴⁾は thyrotropin-releasing hormone (TRH) の脳室内投与によりラット十二指腸アルカリ分泌が有意に促進することを報告している。彼等は TRH のアルカリ分泌促進作用が迷走神経切断により完全に遮断されるが atropine (30 $\mu\text{g}/\text{kg}$, i.v.) では無効であることから、おそらく中枢性に non-cholinergic mechanism を介するものであることを推察している。著者らも中枢性の cholinergic な薬物である pcpGABA (baclofen) 及び TRH analogue である YM-14673 がラットにおいて著明にアルカリ分泌を促進させることを認めている。¹⁷⁾ また、後者の場合、その促進作用は迷走神経切断により遮断されるばかりでなく、Flemström らの結果とは異なり、atropine (0.3 mg/kg , i.v.) でも有意に抑制される (Fig. 8)。興味あることに、carbachol によるアルカリ分泌促進作用は indomethacin の前投与 (5 mg/kg , s.c.) では影響を受けないが、YM-14673 の効果は indomethacin によっても有意に抑制される。³⁵⁾ おそらく、十二指腸アル

Fig. 7. Representative Figures Showing the Effects of Atropine, Pirenzepine and Verapamil on Carbachol-Induced HCO_3^- Output in the Anesthetized Rat Duodenum

Each agent was given intravenously 5 min before carbachol treatment.³³⁾

Fig. 8. Stimulation of Duodenal HCO_3^- Output by YM-14673 and Its Inhibition by Atropine and Vagotomy

Each agent was given intravenously, while vagotomy was performed 1 h before administration of YM-14673.³⁵⁾

カリ分泌は内分泌, 神経性による調節に加え, 内因性 PGs による局所以外での修飾がその調節機序に関与しているものと推察される。

b. 管腔内 H^+ の影響——十二指腸アルカリ分泌は胃の場合と同様に管腔内の H^+ に反応して著明に促進することが知られている。このような粘膜酸性化による HCO_3^- 分泌の亢進は絶えず酸に露呈されている胃・十二指腸粘膜において生理学的濃度の H^+ (10—100 mM) で認められる現象であり, これら酸性臓器における酸に対する適応性反応と考えられる。^{36,37)} Heylings ら³⁶⁾は, 2 対の摘出十二指腸粘膜が漿膜側溶液を共有し, それぞれ異なる粘膜側溶液を有するような double ussing chamber を使用し, 一方の粘膜を酸性化した場合に他方の粘膜からの HCO_3^- 分泌が増加することを実証した。すなわち, この場合の HCO_3^- 分泌は粘膜の酸性化により体液性機序を介して刺激されているわけである。酸性化によるアルカリ分泌の亢進は *in vivo* 実験系でも認められ, ラットの場合, その増加の程度は dmPGE₂ による最大刺激分泌にはほぼ匹敵している (Fig. 9).³⁸⁾ 粘膜酸性化による HCO_3^- 分泌の増加は indomethacin, aspirin など cyclooxygenase 阻害薬で抑制されることから, この反応には内因性 PGs が関与するものと考えられる。^{36,38)} 抗コリン薬である atropine あるいは節遮断薬である hexamethonium も粘膜酸性化に基づくアルカリ分泌の増加を抑制することから, このアルカリ分泌促進機構には体液性及び局所での PGs 以外に神経性による調節が含まれているものと考えられている (Fig. 10).³⁹⁾ 現在のところ, いかなる機序により十二指腸部における PG 産生が粘膜酸性化により高められるかについては不明であるが, この反応が cyclooxygenase 阻害薬ばかりでなく phospholipase A₂ 阻害薬でも抑制されることから, 局所の酸性化によりまずアラキドン酸の遊離が生じていることは間違いなさそうである。³⁹⁾ また, 粘膜酸性化によるアルカリ分泌促進の機序において PGs が final mediator として作動しているかについても不明であり, 今後, 神経性及び体液性

Fig. 9. Effects of Various Agents on the Increased HCO_3^- Secretion Caused by Mucosal Acidification in the Anesthetized Rat Duodenum

Mucosal acidification was performed by perfusing the loop with 10 mM HCl for 10 min. Data are presented as the mean $\pm$ S.E. of values determined every 15 min from 6 rats. a) Statistically significant from control, at $p < 0.05$,^{15,39)}

の因子との相互作用についての検討が必要である。前述したように、TRH analogue によるアルカリ分泌の促進は迷走神経性であり、しかも indomethacin 感受性であることから、³⁵⁾ 少なくとも、神経性の機序と内因性 PGs を介する過程においては協力関係が存在するものと推察される。

アルカリ分泌の生理学的意義

アルカリ分泌の中でも、酸性化による HCO_3^- 分泌の上昇は十二指腸など絶えず酸に露呈される部位においては極めて重要な生理学的適応性反応であり、十二指腸潰瘍の成因との関連性も考えられる。事実、実験的に十二指腸潰瘍を誘起することで知られている cysteamine, propionitrile あるいは mepirazole などの薬物はいずれも酸性化による HCO_3^- 分泌を有意に抑制する。⁴⁰⁻⁴²⁾ しかしながら、これらの薬物はアルカリ分泌以外にも様々な影響を全身的に与えるため、潰瘍発生とアルカリ分泌の因果関係を論じる場合に最適であるとは思えない。また、粘膜酸性化によるアルカリ分泌の刺激が生理的に管腔内での H^+ の中和にどの程度貢献しているかについても不明である。これらの点を考慮して、著者らは各種薬物の十二指腸における酸の中和能力に対する影響を検討し、更に新しい十二指腸潰瘍モデルを考案することにより、十二指腸粘膜の損傷発生時におけるアルカリ分泌低下の重要性の実証を試みた。⁴³⁻⁴⁷⁾

1. 管腔内における HCO_3^- による H^+ の中和 Indomethacin などの cyclooxygenase 阻害薬、あるいは phospholipase A_2 阻害薬である quinacrine が粘膜酸性化による十二指腸 HCO_3^- 分泌を有意に抑制することは前述した (Fig. 9)。酸中和能力は十二指腸ループを pH 4.0 ($1 \times 10^{-4} \text{ M HCl}$) に調整した生理食塩水で灌流し、その灌流液の pH を連続的に記録しながら pH 4.0 まで逆滴定することによって測定する。^{16,48)} この条件下における正常十二指腸の酸中和能力は $8.2 \pm 0.9 \mu\text{eq/h}$ であり、排出液の pH は約 6.0 を示しており、明らかに十二指腸内で酸が中和されていることが理解される。管腔内の pH は dmPGE_2 ($10 \mu\text{g/kg}$) の投与により 6.5—7.0 まで上昇し、逆に indomethacin (5 mg/kg) により 4.8—5.4 まで減少する (Figs. 11, 12)。十二指腸 pH 及び酸中和能力の減少は aspirin あるいは quinacrine など内因性 PGs の低下を惹起する薬物でも同様に観察される (Fig. 13)。これらの結果は粘膜酸性化により誘起されるアルカリ分泌が管腔内における H^+ の中和に貢献していることを示すと共に、おそらく粘膜恒常性の維持において重要であることを示唆している。

2. アルカリ分泌異常と十二指腸潰瘍 a. 薬物誘起潰瘍——アルカリ分泌異常を主徴とする十二指腸潰瘍モデルとしては indomethacin plus histamine 潰瘍、あるいは digitoxin 潰瘍がある。^{43,46)} 特に前者は著者らにより理論的に考案されたモデルであり、indomethacin が酸分泌に影響を与えることなく粘膜酸性化によるアルカリ分泌を著明に抑制する事実を利用したものである。この薬物の単独投与では十二指腸粘膜に肉眼的障害は発生しないが、histamine により酸分泌を亢進させた状態下では明白な損傷が十二指腸起始部に出現してくる (Figs. 14, 15)。Indomethacin plus histamine による十二指腸潰瘍の発生は dmPGE_2 及び cimetidine の前処置により有意に抑制される (Fig. 16)。 dmPGE_2 は indomethacin の存在下でもアルカリ分泌を促進させ、また cimetidine は histamine 刺激による酸分泌を強力に抑制する。事実、これら両薬物により十二指腸管腔内の酸量は有意に減少しており、酸の過分泌以外にアルカリ分泌異常がこの潰瘍モデルの成因に含まれていることは間違いないものと思われる。同種の十二指腸粘膜損傷はアルカリ分泌阻害薬である aspirin, quinacrine あるいは ouabain と

Fig. 10. Stimulatory Pathways of HCO_3^- Secretion by Luminal Acidification in the Gastroduodenal Mucosa

Mucosal acidification increases HCO_3^- secretion mediated by humoral and neuronal mechanisms as well as endogenous PGs.²⁰⁾

Fig. 11. Representative Figures Showing the Effect of dmPGE₂ on Duodenal pH (A) and Acid-Neutralizing Capacity (B) in Rats¹⁶⁾

histamine を併用投与することによっても再現される.^{38,45)} また、Na⁺/K⁺ ATPase 阻害薬である digitoxin は酸分泌能が数倍増加している妊娠ラットにおいて十二指腸潰瘍を誘起させることが報告されており、^{49,50)} 著者らはこの場合の機序として粘膜酸性化によるアルカリ分泌が digitoxin により低下することを証明している (Fig. 17).⁴⁶⁾ 一般に消化性潰瘍の発生には酸による組織の侵襲作用が必須であるが、粘膜レベルでの機序を考えた場合に酸とアルカリの量的なバランスが問題であり、おそらくアルカリ分泌は酸分泌の亢進時に特に重要であると思われる (Fig. 18).

b. ストレス誘起潰瘍—Alquist ら⁵¹⁾はヒトの十二指腸潰瘍患者において粘膜酸性化による PGs の増大が健康人と比較して有意に低いことを報告しており、Aly ら⁵²⁾は同様な試験により酸に対するアルカリ分泌反応が低いことを報告している。これらの事実は内因性 PGs を介する適応性アルカリ分泌の異常がヒトの十二指腸潰瘍の成因として考えられることを示唆するものである。勿論、ヒトにおいては PG 生合成の異常が indomethacin などの薬物により必ずしも誘起されているわけではなく、他の要因も考慮する必要がある。この点、潰瘍症の背景因子として重要性が指摘されているストレスがアルカリ分泌に対して抑制的な影響を有することは興味深いことである。⁵³⁾ ラットの十二指腸アルカリ分泌は水侵拘束ストレス下に基礎分泌ばかりでなく、粘膜酸性化に伴う上昇反応も対照群に比較して有意に低下する (Fig. 19). それ故、ストレス負荷動物では管腔内における酸の中和能力が著明に減少し、胃酸の過分泌が同時に存在する場合には明白な損傷が十二指腸起始部に発生してくる (Fig. 20).⁴⁴⁾ この場合の機序としても粘膜内での PGs 生合成の低下が考えられる。ストレス下においては下垂体-副腎系の活性上昇により血中 corticosterone の増加が観察される。⁵⁴⁾ また、corticosterone など抗炎症性ステロイド物質が phospholipase A₂ 阻害作用によりアラキドン酸の遊離を抑制することも知られている。⁵⁵⁾ 事実、Basso ら⁵⁶⁾は寒冷拘束ストレス下に胃粘膜内の PG 含量が有意に減少することを報告している。十二指腸でもストレス下に PG 生合成の低下が生じていることは十分に考えられる事であり、この場合のアルカリ分泌の減少

Fig. 12. Effects of dmPGE₂, Indomethacin, Aspirin, Quinacrine and Saturated KCl on Duodenal pH and Acid-Neutralizing Capacity in Rats

Values of pH are obtained 45 min after administration of each agent, and those of acid-neutralizing capacity represent total amount of acid neutralized for 1 h after administration of each agent. Data are presented as the mean $\pm$ S.E. from 6 rats. a) Statistically significant from controls, at $p < 0.05$.¹⁶⁾

Fig. 13. Representative Figures Showing the Effects of Indomethacin (A), Aspirin (B) and Quinacrine (C) on pH and Acid-Neutralizing Capacity in the Proximal Duodenum of Rats¹⁶⁾

も、部分的には、内因性 PGs の低下に起因しているものと思われる。また、ストレス時に生じる交感神経系の興奮による直接的なアルカリ分泌の抑制^{29,30)} あるいは粘膜血流量の低下に基づく上皮細胞への HCO_3^- 供給の減少なども、ストレス時に観察されるアルカリ分泌反応の抑制機序として十分推察される。⁵⁷⁾

3. 粘膜保護におけるアルカリ分泌の役割 十二指腸アルカリ分泌の基礎的検討並びに十二指腸潰瘍モデルとの関連性の追究などから、アルカリ分泌異常と潰瘍発生との密接な因果関係が指摘され、中でも粘膜酸性化によるアルカリ分泌反応が粘膜防御において特に重要であることが判明した。ヒトにおける十二指腸潰瘍患者でも起始部の酸適応性アルカリ分泌の低下が Isenberg ら⁵⁸⁾により報告されており、これら両者の因果関係はヒトにおいても成立するものと思われる。しかしながら、アルカリ分泌を量的に観た場合、胃酸分泌量の約 20—40% であり、酸に対する粘膜防御を管腔内に分泌されたアルカリとの中和のみで説明することは難しく、後述するような粘膜上皮の直上部に存在する粘液層中での効率の良い酸の中和も必要となってくる。また、アルカリ分泌が血流に一部依存していること^{27,28)} 及び粘膜内に back-diffusion した H^+ が血流により除去されること^{59,60)}などを考えた場合、アルカリ分泌ばかりでなく血流も酸に対する粘膜防御において重要な役割を果たすものと思われる。おそらく、アルカリ分泌は管腔内で H^+ を中和することにより、酸の攻撃に対する粘膜防御の第一線 (first line of defense) としての役割を担っているものと考えられる。

Fig. 14. Gross Appearances of Duodenal Mucosa in Rats Treated with Indomethacin Plus Histamine

The animals were given indomethacin (5 mg/kg) subcutaneously and subsequently histamine (40 mg/kg) three times every 2.5 h from 30 min after indomethacin treatment. Figures show: A: 3 h, B: 5.5 h, C: 8 h, D: 32 h after indomethacin treatment.⁴³⁾

Fig. 15. Effects of Indomethacin, Aspirin, Quinacrine and Ouabain on Duodenal Mucosa of Rats Given Histamine (40 mg/kg $\times$ 3) When Determined 8 h after Administration of Each Drug

Data are presented as the mean $\pm$ S.E. from 8 rats. Insert shows a significant relationship between the lesion score and the % inhibition of acid-induced HCO_3^- secretion caused by these agents.^{38,43)}
 □, corpus; ▢, antrum; ▤, duodenum.

Fig. 16. Effects of Cimetidine and dmPGE₂ on Acid Secretion (a), Duodenal HCO₃⁻ Secretion (b) and Duodenal Lesions (c) in the Rats Treated with Indomethacin (5 mg/kg) Plus Histamine (40 mg/kg × 3)

Data are presented as the mean ± S.E. from 6–10 rats. a) Statistically significant from controls, at $p < 0.05$.⁴³⁾

粘液-重炭酸バリエー

十二指腸からの HCO₃⁻ 分泌は胃と比較して量的に多く、また生理的には bulk 単位の HCO₃⁻ が胆汁あるいは胆汁として供給されるため、文字通り H⁺ を管腔内で中和することも可能と考えられる。しかし、胃と同様、十二指腸の幽門直下の部分においては、単なる H⁺ と HCO₃⁻ の中和では大量の H⁺ を処理することは不可能であり、mixing barrier としての粘液ゲルとの共同作業によるより効果的な中和が必要となってくる。粘液ゲル層に発生する pH 勾配は、1959 年に発表された Heatley の説⁶¹⁾ の実証であり、少なくとも 2 つの要素、すなわち粘液の unstirred layer を形成する物理化学的性質⁶²⁾ と前述した粘膜からの HCO₃⁻ 分泌を必要とする。管腔内に存在する過剰な H⁺ と粘膜から分泌された HCO₃⁻ が粘液ゲルの mixing barrier という特性のために自由に混和できず、その結果としてゲル層中に形成されるのが pH 勾配である。Ross ら⁶⁾ 及び著者ら⁶⁾ により胃粘膜ゲル層に pH 勾配が実際に存在することが証明されており、同様に十二指腸粘膜上にも pH 勾配の存在が Flemström, Kivilaakso^{68,64)} により報告されている。

Fig. 17. (A) Effects of Digitoxin on Acid-Induced Duodenal HCO₃⁻ Secretion in Pregnant Rats (Day 17) and (B) the Increase of HCO₃⁻ Output for 1 h after Exposure to Acid and the % Inhibition of Acid-Induced HCO₃⁻ Secretion Caused by Digitoxin at Various Time Points after Administration⁴⁶⁾

Digitoxin was given subcutaneously in a dose of 10 mg/kg, and the duodenum was exposed for 10 min to 10 mM HCl at 3, 6, 12, and 24 h after digitoxin treatment. Data are presented as the mean ± S.E. of values determined every 15 min from 5 rats. a) Statistically significant from controls, at $p < 0.05$. ●, control; △, 3 h; □, 6 h; ▲, 12 h; ○, 24 h.

Fig. 18. Schematic Illustration of the Pathogenesis of Duodenal Lesions Induced by Indomethacin, Aspirin or Quinacrine in the Rat with Acid Hypersecretion Caused by Histamine

Under normal conditions, the duodenal mucosa responds to luminal acid by a significant rise in HCO_3^- secretion, and thereby maintains its integrity even in the presence of excess amount of acid secretion. The above agents block this adaptive increase of HCO_3^- secretion in response to acid, and induce damage in the duodenum under acid hypersecretory conditions.

Fig. 19. Effects of Restraint Alone and Restraint Plus Water-Immersion Stress on the Increase of Duodenal HCO_3^- Secretion Caused by Acid

(A) Time-course change in HCO_3^- secretion before and after exposure for 10 min to 10 mM HCl in normal, restraint, and restraint plus water-immersion stress conditions. (B) Total HCO_3^- output for 1 h before and after exposure to acid in each group. Data are presented as the mean $\pm$ S.E. from 6 rats. *a)* Statistically significant from normal group (A) and from values observed before exposure to acid in each group (B), at $p < 0.05$.⁴⁴⁾

□, before; ■, 1 h after; ■, 2 h after.

1. 粘液層 pH 勾配の実証 著者らは slit lamp と micromanipulator を利用し、粘液 pH 勾配と粘液層の厚さが同時に測定可能な *in vitro* 実験系を考案した (Fig. 21). この系によりウシガエル胃体部粘膜を用いて検討した場合、粘液層中にアンチモン電極を徐々に進めるに従い pH の上昇が認められ、最大 pH 6.5 前後に達することが観察される (Fig. 22). 同時に測定される粘液層の厚さは $447 \pm 13.0 \mu\text{m}$ であり、粘液層の中で深さに応じた程度の異なる中和反応が生じていることが理解される. 本実験系における *in vitro* 条件下に、粘膜側溶液の pH を 3.0 に固定し 3 時間連続的に観察した場合、粘液 pH 勾配及び胃粘膜 PD は時間経過にかかわらず有意な変化を示さず、同一組織で最低 3 時間の実験が可能であることが示されている (Fig. 23). 同様な結果は Ross

Fig. 20. Effects of Restraint Stress with or without Water-Immersion on the Corpus (□), Antral (▨), and Duodenal Mucosa (■) in the Rat (8 h)

The rat was subjected to such stress conditions and given histamine (40 mg/kg $\times$ 3) subcutaneously every 2.5 h from 30 min after the onset of stress. Data are presented as the mean $\pm$ S.E. from 8 rats per group.⁴⁴⁾ H, histamine 40 mg/kg $\times$ 3; R, restraint; WI, water-immersion.

ら⁵⁾及び Kivilaakso, Flemström⁶⁴⁾ によってもラットを用いた *in vivo* 実験系において得られている。

2. 粘液層 pH 勾配に影響を与える因子 a.

粘膜側 $[H^+]$ 及び漿膜側 $[HCO_3^-]$ ——粘液層中における pH 勾配の発生には粘液が有する物理化学的性質に加え、組織からの HCO_3^- 分泌及び管腔内からの H^+ の back-diffusion が必要である。後者については粘膜側 $[H^+]$ を変化させた場合、pH 勾配が $[H^+]$ の増加に伴い徐々に減少し、溶液 pH 1.8—2.0 では粘液層中における最大 pH が 3.9 ± 0.3 までに低下することで理解される (Fig. 24A)。高 $[H^+]$ 条件下では、このように粘液 pH 勾配の減少が認めら

れるが、組織を pH 1.8 の溶液中に 3 時間放置した後でも、ussing chamber に再装着した際の PD, R (tissue electrical resistance), I_{sc} (short-circuit current) 及び H^+ 分泌の値は正常粘膜において観察される値と比較して有意には変化しない (PD: -24.1 ± 1.5 mV, R: $321 \pm 47.0 \Omega \cdot cm^2$, I_{sc} : $54 \pm 8.5 \mu A/cm^2$, H^+ : $1.13 \pm 0.08 \mu eq/cm^2/h$) (Fig. 23)。すなわち、粘液層 pH 勾配が小さい状態下においても最低 3 時間は胃粘膜自体の viability は正常に保持されることが示唆される。一方、粘膜側 pH を 3.0 に固定し、漿膜側 $[HCO_3^-]$ を 17.8 mM から 47.8 mM に増加させることにより、粘液層中の最大 pH は 8.0 前後にまで上昇し、逆に $[HCO_3^-]$ を 5 mM HEPES に置換した場合、1 時間後における粘液層の pH 勾配は 6.3 ± 0.2 から 4.7 ± 0.3 へと有意に低下する (Fig. 24 B, C)。粘膜側溶液 pH を 3.5 から 1.8 に低下させることによる粘液 pH 勾配の変化は組織を高 $[H^+]$ 溶液に露呈させる時間に依存しており、3 時間以内に pH 3.2 ± 0.3 まで減少してくる。この pH 勾配の低下に対しても、漿膜側 $[HCO_3^-]$ の増加は有意な抑制効果を発揮するが、逆に漿膜側から HCO_3^- を除去した場合には pH 勾配は速やかに消失し、僅か 30 分以内に最大 pH は 3.6 ± 0.3 までに低下する。これらの結果は粘液 pH 勾配の発生がアルカリ分泌と同様に漿膜側 $[HCO_3^-]$ に依存していることを示すものであり (Fig. 25)、更にアルカリ分泌が粘液 pH 勾配の維持において極めて重要であることを示唆している。^{14, 65)}

Fig. 21. Schematic Representation of the System to Determine the pH Gradient and Thickness of the Mucus Gel *in Vitro* (A), and Calibration Curve for the Antimony Microelectrode (B)

The curve plotted is the mean obtained by calibration of 8 separate electrodes and the slope of the curve is 54 mV/pH unit.⁶⁾ ○, 5 mM TES buffer; ●, 120 mM NaCl+HCl or NaOH; △, 5 mM HCO_3^- buffer.

Fig. 22. (A) Demonstration of a pH Gradient within Mucus during Stepwise Advancement and Withdrawal of the Microelectrode and (B) Standard pH Gradient across the Mucus Layer in Frog Gastric Mucosa Bathed in Luminal Solution of pH 3.5 and Buffered Nutrient 17.8 mM HCO_3^-

(A) Each arrow represents a change in position of the electrode tip by 40 or 80 μm . (B) Values are presented as the mean $\pm$ S.E. from 9 tissues in which measurements were made at 6 locations in each tissue.⁶⁾

Fig. 23. Changes in the pH Gradient and PD during 3 h Incubation in Luminal Solution at pH 3.0

(A) At a given depth within mucus, each point represents the measured pH at a particular time during 3 h after mounting tissue. (B) Maximal pH and PD at intervals up to 3 h after mounting tissues.⁶⁾

b. 薬物の影響——粘液層 pH 勾配に影響を与える因子は、勿論アルカリ分泌、あるいは粘液の分泌及びゲル特性に効果を及ぼすものであり、上述した管腔内 pH、細胞外液 HCO_3^- 濃度、ペプシン、あるいは PGs などの内的因子や非ステロイド系抗炎症薬及び acetazolamide などが知られている (Table III).^{5,6,83,84)} ラットを用いた *in vivo* 実験系では HCO_3^- 分泌刺激用量の dmPGE₂ が粘液ゲル層の厚さと共に pH 勾配も増加させることが示されている。⁸⁶⁾ また、著者らの実験では dmPGE₂ はゲル層の厚さを有意に増加させるが、pH 勾配そのものには変化を与えず、粘膜側 pH の低下により誘起される粘液 pH 勾配の減少に対しては漿膜側 $[\text{HCO}_3^-]$ を増加させた場合と同様、部分的に拮抗することが示されている。^{8,87)} また、アルカリ分泌を抑制することで知られている KCN, DNP 及び SITS などの薬物では粘液 pH 勾配の有意な低下或いは減少傾向が PD の低下と共に認められており、粘液 pH 勾配も終局的には HCO_3^- イオンの能動的な過程に依存していることが理解される (Fig. 26). Pepsin も粘液 pH 勾配の発生に対する阻害効果を有しているが、この作用はアルカリ分泌の抑制に起因するものではなく、この物質による粘液層の溶解によるものと考えられている。^{87,88)} 事実、pepsin 処置粘膜では粘液層の破壊に基づく厚さの上昇が観察され、おそらく、粘液 pH 勾配の形成を担う重要な因子である粘液の物理化学的性質 (viscosity) が機能的に障害を受けるためであろうと推察されている。

3. 粘液層 pH 勾配の粘膜保護における役割 粘液ゲル層での pH 勾配の実証は H^+ の攻撃に対する HCO_3^- の保護的役割を直接証明したものであり、アルカリ分泌による管腔内での酸の中和以外にも HCO_3^- による H^+ との中和反応が細胞外で生じていることの証明にもなっている。上部消化管は高濃度の H^+ に接してい

Fig. 24. Effects of Luminal $[\text{H}^+]$ (A) and Nutrient $[\text{HCO}_3^-]$ (B, C) on the Magnitude of pH Gradient and the Thickness of the Mucus Layer

The lines in (A) represent (●—●) luminal pH 3.4–3.5, (○—○) pH 2.8–2.9, (▲—▲) pH 2.4–2.5, (△—△) pH 2.0–2.2, and (×—×) pH 1.8–2.0. In (C), HCO_3^- was removed from the nutrient solution by replacing with 5 mM Hepes. Values are presented as the mean $\pm$ S.E. of 4 different tissues and arrows indicate the point at which calculations of thickness were taken.⁶⁾

るにもかかわらず、粘液ゲル層の存在により粘膜上皮は H^+ の攻撃を直接受けることなく常に pH 6–7 という中性環境に保たれているわけである。しかし、粘液 pH 勾配を発生させる $[\text{H}^+]$ と $[\text{HCO}_3^-]$ の量的差異はあまりに大きく、たとえ粘液の viscosity によりこれらイオンの自由な混和が妨げられているとしても、またアルカリ分泌が粘膜酸性下で促進されるとしても、酸性環境下での pH 勾配の発生を理論的に納得することは難しい。この点に関しては、おそらく粘液層の動的な側面が H^+ と HCO_3^- の量的差異を補っているのかも知れない。すなわち、粘液は絶えず上皮細胞内で合成され分泌されており、酸は生理学的に最も強力な粘液分泌促進物質であるため、十分に酸性化された粘液は順次胃腔内へ流出し、新鮮な HCO_3^- に富んだ粘液が絶えず遊離されることにより両者の均衡を保っていることが推察さ

Fig. 25. Influence of Increasing Nutrient $[\text{HCO}_3^-]$ on Rate of Alkaline Secretion

At 47.8 mM $[\text{HCO}_3^-]$, dinitrophenol (DNP, $1 \times 10^{-4} \text{ M}$) was added to nutrient solution in half of tissues. In other half of tissues, HCO_3^- was removed by replacing with 5 mM Hepes. Data are presented as the mean $\pm$ S.E. from 6 different tissues.⁶⁵⁾

TABLE III. Effects of Prostaglandin E₂, Aspirin and Acetazolamide on HCO₃⁻ Secretion and Surface pH Gradient in Rat Duodenum Exposed to Luminal Acid

	pH in lumen	HCO ₃ ⁻ secr. (μmol/cm·h)	pH gradient	
			pH max	Thickness (μm)
Control	5.0	18.5±1.7	7.46±0.16	833±72
PGE ₂	5.0	28.7±0.8 ^{a)}	8.09±0.12 ^{a)}	1447±154 ^{a)}
ASA	5.0	17.3±2.3	7.55±0.16	747±71
AZ	5.0	10.1±2.0 ^{a)}	6.81±0.11 ^{a)}	604±52 ^{a)}
Control	2.0	64.2±4.2	7.00±0.08	750±91
PGE ₂	2.0	—	7.74±0.13 ^{a)}	1245±139 ^{a)}
ASA	2.0	45.9±4.9 ^{a)}	6.33±0.17 ^{a)}	709±51
AZ	2.0	—	6.06±0.14 ^{a)}	351±64 ^{a)}

Values are presented as the mean±S.E. from 8 rats per group. Prostaglandin E₂ (1 mg/kg), aspirin (100 mg/kg) and acetazolamide (50 mg/kg) were given subcutaneously. ^{a)} statistically significant from controls, at $p < 0.05$.⁶⁴⁾

Fig. 26. Effects of Nutrient [HCO₃⁻], dmPGE₂, 1 M NaCl and N-Acetyl Cysteine on the pH Gradient Response to Lowered Luminal pH

Values represent the maximal pH obtained in the mucus layer and are presented as the mean±S.E. of 9–18 tissues. ^{a)} Statistically significant from controls, at $p < 0.05$.^{6,67)}

れる。このような状況下にあっても、特に胃においては H⁺ に対する十分な防御が可能なのは胃内 pH 2.0 付近までである。事実、胃内 pH が 1.5–1.8 に低下した場合、粘液 pH 勾配は時間と共に減少する (Fig. 26)。しかしながら、pH 勾配がある程度低下した状態下に 3 時間放置された胃粘膜でも正常な酸分泌機能、あるいは電気特性を保持していることもまた事実である。これらの結果は酸に対する粘膜保護のすべてを粘液ゲルを利用した HCO₃⁻ による細胞外中和のみでは説明できないことを示すと共に、それ以外の機構の存在を示唆している。Kivilaakso ら⁶⁹⁾ により報告されている HCO₃⁻ による細胞内 H⁺ の中和は“粘液-重炭酸”バリアー以外に想定される H⁺ の処理機構の 1 つであり、また、上皮細胞の apical membrane 近傍に局在し、この中和反応を触媒すると考えられている carbonic anhydrase も重要な防御因子の 1 つと思われる。すなわち、粘膜保護における“粘液-重炭

酸”バリアーは、アルカリ分泌と同様、 H^+ を細胞外で中和する“first line of defense”の構成因子であり、細胞内（粘膜内） H^+ の処理機構は“second line of defense”として位置するものであろう。このように粘液層 pH 勾配の粘膜保護における概要については次第に明らかにされてきたが、pH 勾配の形成に影響を与える因子については依然として不明な点もあり、例えば、pH 勾配と粘液ゲルの粘性及び厚さとの関係、粘膜上皮の幾何学的変化とこれら因子との関係、あるいは潰瘍誘起薬の影響など、今後に残された問題も多いように思われる。

おわりに

攻撃因子である酸及びペプシンの作用は粘膜に備わっている防御因子及び修復機構と均衡を保っており、このため、胃・十二指腸粘膜は酸性環境下にあっても損傷を受けることなく恒常性を維持することが出来るものと考えられている。アルカリ分泌は防御因子として粘液層と機能協同体を形成することにより、胃粘膜では防御機構の一端を担っており、十二指腸ではおそらく中心的役割を果たしているものと推察される。胃・十二指腸粘膜はアルカリの膜を介する輸送形式と分泌促進経路の間に明らかな相異点を有しているが、^{12,20)} 両部位におけるアルカリ分泌は管腔内の酸により共に上昇し、またこの反応が内因性 PGs を介して生じ、これらの部位における粘膜保護において極めて重要である点については共通している。種々の PG analogues あるいは内因性 PGs を増加させる薬物などでアルカリ分泌は亢進し、逆に、非ステロイド系抗炎症薬あるいは catecholamines (α_2) などでアルカリ分泌は抑制される。これらの薬物はそれぞれ動物レベルで胃・十二指腸粘膜において抗潰瘍あるいは潰瘍誘起作用を有しており、アルカリ分泌と潰瘍発生との因果関係を示唆している。アルカリ分泌は潰瘍の発生ばかりでなく、損傷の修復機転においても重要である。損傷が発生した場合、患部は流出した HCO_3^- と共に多量の粘液により覆われ、局所での酸の攻撃が防止されるため、損傷は更に進展することなく速やかに回復する。⁷⁰⁻⁷²⁾

アルカリ分泌が血中 HCO_3^- の上昇により増加すること、あるいは酸分泌時に等量の HCO_3^- が parietal cell (酸分泌細胞) から血中に“alkaline tide”として出現することを考えた場合、^{73,74)} 血流及び酸-塩基平衡は上述した“first line of defense”において主役を果たしている HCO_3^- と深い繋がりを持っていることは容易に想像される。すなわち、粘膜上皮細胞より分泌された HCO_3^- による管腔内での酸の中和、及び粘液層内での H^+ との中和は HCO_3^- が粘膜保護において果たしている多面的な役割の一部に過ぎず、実際には、これら因子の有機的な繋がりにより終局的な粘膜耐酸性の保持がなされているわけである。

このように、胃・十二指腸のアルカリ分泌は Flemström を始め、多くの人達による過去数年間の精力的な研究により、現在ではその詳細な調節機構まで大部分明らかとなってきた。また、アルカリ分泌異常と消化器疾患、特に十二指腸潰瘍との関係についての情報も次第に得られつつあり、従来の酸分泌を中心とした病因論からアルカリ分泌異常を主体とした防御因子側の破綻による病因論の展開がなされている。しかしながら、各疾患とアルカリ分泌との因果関係を明らかにし、また潰瘍治療にアルカリ分泌に対する薬物の効能を積極的に取り入れていくためには、今後、アルカリ分泌に影響を与える局所性因子のみならず、神経・体液性因子をも含めた全身性の調節機構に関するより詳しい検討が切望される。

謝辞 本研究の遂行にあたり終始暖かい御援助を頂きました京都薬科大学応用薬理学教室、岡部 進教授、並びに本研究を始めるにあたりアルカリ分泌及びイオン輸送に関する基礎的知識を教えて下さった著者の留学先の恩師である William Silen 教授 (Harvard University, Department of Surgery) に深く感謝致します。粘液 pH 勾配に関する研究を除き、本稿の中で紹介した著者らの研究成果は応用薬理学教室の多くの方々との共同研究によるものであり、特に、田中宏典研究生、信原陽一博士、古川 修修士、西脇秀幸修士、岡田 恵修士及び仁井田博道修士に感謝致します。また、本研究の一部は、文部省科学研究費 [一般 (C)]、薬学研究奨励財団研究助成金によるものであり、ここに感謝致します。

引用文献

- 1) H. W. Florey, *J. Pathol. Bacteriol.*, **49**, 105 (1939).
- 2) H. F. Hollander, *Arch. Intern. Med.*, **94**, 107 (1954).
- 3) H. W. Davenport, *N. Engl. Med.*, **276**, 1307 (1967).
- 4) G. Flemström, *Am. J. Physiol.*, **233**, E1 (1977).
- 5) I. N. Ross, H. M. M. Bahari, L. A. Turnberg, *Gastroenterology*, **81**, 713 (1981).

- 6) K. Takeuchi, D. Magee, J. Chritchlow, J. Matthews, W. Silen, *Gastroenterology*, **84**, 331 (1983).
- 7) K. Takeuchi, S. Okabe, *Dig. Dis. Sci.*, **28**, 993 (1983).
- 8) K. Takeuchi, S. Ueki, H. Tanaka, *Am. J. Physiol.*, **250**, G842 (1986).
- 9) K. Takeuchi, H. Yamakuni, Y. Nobuhara, S. Okabe, *Jpn. J. Pharmacol.*, **42**, 549 (1986).
- 10) K. Takeuchi, T. Ohno, S. Okabe, *Dig. Dis. Sci.*, **32**, 889 (1987).
- 11) 竹内孝治, "サイトプロテクションとその周辺," 竹本忠良, 小林絢三編, 医歯薬出版, 東京 1986, pp. 37—52.
- 12) 竹内孝治, "臨床生理学シリーズ「胃」," 松尾 裕, 竹口紀晃編, 南江堂, 東京 1989, pp. 185—198.
- 13) J. W. Harmon, M. Woods, N. J. Gurll, *Am. J. Physiol.*, **235**, E692 (1978).
- 14) J. N. L. Simson, A. Merhav, W. Silen, *Am. J. Physiol.*, **240**, G401 (1981).
- 15) K. Takeuchi, H. Tanaka, O. Furukawa, S. Okabe, *Jpn. J. Pharmacol.*, **41**, 87 (1986).
- 16) K. Takeuchi, O. Furukawa, H. Tanaka, S. Okabe, *Dig. Dis. Sci.*, **31**, 631 (1986).
- 17) K. Takeuchi, H. Niida, M. Minami, S. Okabe, *Jpn. J. Pharmacol.*, **52**, 225 (1990).
- 18) A. Garner, J. R. Heylings, *Gastroenterology*, **76**, 497 (1979).
- 19) G. Flemström, O. Nylander, *Prostaglandins*, **21**, 47 (1981).
- 20) G. Flemström, A. Garner, *Am. J. Physiol.*, **242**, G183 (1982).
- 21) G. Flemström, A. Nylander, O. Nylander, B. C. Hurst, J. R. Heylings, *Am. J. Physiol.*, **243**, G348 (1982).
- 22) J. N. L. Simson, W. Silen, "Electrolyte and water transport across gastrointestinal epithelia," ed. by R. M. Case, A. Garner, L. A. Turnberg, J. A. Young, Raven Press, New York, 1982, pp. 95—106.
- 23) A. Garner, G. Flemström, J. R. Heylings, *Gastroenterology*, **77**, 457 (1979).
- 24) J. N. L. Simson, A. Merhav, W. Silen, *Am. J. Physiol.*, **240**, G472 (1981).
- 25) G. Flemström, L. A. Turnberg, *Clin. Gastroenterol.*, **13**, 327 (1984).
- 26) G. Flemström, G. Jedstedt, O. Nylander, *Gastroenterology*, **90**, 368 (1986).
- 27) R. Schiessel, M. Starlinger, E. Kovats, W. Appel, W. Feil, A. Simon, "Mechanisms of mucosal protection in the upper gastrointestinal tract," ed. by A. Allen, G. Flemstrom, A. Garner, W. Silen, L. A. Turnberg, Raven Press, New York, 1984, pp. 267—271.
- 28) K. Takeuchi, Y. Nobuhara, H. Tanaka, H. Nishiwaki, S. Okabe, *Dig. Dis. Sci.*, **33**, 1409 (1988).
- 29) L. Fandriks, *Acta Physiol. Scand.*, **128** (Suppl.), 555 (1986).
- 30) O. Nylander, G. Flemström, D. Delbro, L. Fandriks, *Am. J. Physiol.*, **252**, G522 (1987).
- 31) O. Nylander, G. Flemström, *Acta Physiol. Scand.*, **126**, 433 (1986).
- 32) B. Smedfors, C. Johansson, *Scand. J. Gastroenterol.*, **21**, 809 (1986).
- 33) K. Takeuchi, H. Niida, S. Okabe, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, submitted.
- 34) G. Flemström, G. Jedstedt, *Gastroenterology*, **97**, 412 (1989).
- 35) K. Takeuchi, H. Niida, S. Okabe, in preparation.
- 36) J. R. Heylings, A. Garner, G. Flemström, *Am. J. Physiol.*, **246**, G235 (1984).
- 37) S. J. Konturek, J. Bilski, J. Tasler, J. Laskiewicz, *Am. J. Physiol.*, **247**, G149 (1984).
- 38) O. Furukawa, H. Nishiwaki, K. Takeuchi, S. Okabe, *Jpn. J. Pharmacol.*, **43**, 449 (1987).
- 39) K. Takeuchi, H. Nishiwaki, H. Tanaka, H. Niida, S. Okabe, *Ther. Res.*, **10**, 467 (1989).
- 40) R. S. Adler, G. T. Gallagher, S. Szabo, *Dig. Dis. Sci.*, **28**, 716 (1983).
- 41) S. Briden, G. Flemström, E. Kivilaakso, *Gastroenterology*, **88**, 295 (1985).
- 42) H. Tanaka, S. Ueki, T. Ohno, K. Takeuchi, S. Okabe, *Jpn. J. Pharmacol.*, **42**, 383 (1986).
- 43) K. Takeuchi, O. Furukawa, H. Tanaka, S. Okabe, *Gastroenterology*, **90**, 636 (1986).
- 44) K. Takeuchi, O. Furukawa, S. Okabe, *Gastroenterology*, **91**, 554 (1986).
- 45) K. Takeuchi, O. Furukawa, H. Tanaka, H. Nishiwaki, S. Okabe, "New trends in peptic ulcer and chronic hepatitis," part 1 Peptic Ulcer, ed. by T. Oda, Excerpta Medica, 1987, pp. 55—64.
- 46) O. Furukawa, K. Takeuchi, H. Nishiwaki, S. Okabe, *Dig. Dis. Sci.*, **33**, 889 (1988).
- 47) K. Takeuchi, O. Furukawa, M. Okada, S. Okabe, *Digestion*, **39**, 230 (1988).
- 48) K. Takeuchi, O. Furukawa, H. Tanaka, H. Nishiwaki, S. Okabe, *Jpn. J. Pharmacol.*, **44**, 163 (1987).

- 49) A. Robert, J. E. Nezamis, J. P. Phillips, *Experientia*, **30**, 781 (1974).
- 50) T. Urushidani, M. Taniguchi, Y. Kasuya, *Exp. Ulcer*, **11**, 152 (1984).
- 51) D. A. Alquist, R. P. Dozois, A. R. Zinsmeister, J. R. Malagelada, *Gastroenterology*, **85**, 522 (1983).
- 52) A. Aly, J. A. Selling, D. L. Hogan, J. I. Isenberg, *Gastroenterology*, **86**, 1305 (1985).
- 53) M. I. Grossman, "Stress Ulcer: A guide for the practicing physician," Chicago, Year Book Medical Publishers, 1981, pp. 152—161.
- 54) H. Selye, *J. Clin. Endocrinol.*, **6**, 117 (1946).
- 55) R. J. Flower, G. J. Blackwell, *Nature* (London), **278**, 456 (1979).
- 56) N. Basso, A. Materia, A. Forlini, B. M. Jaffe, *Surgery*, **94**, 104 (1983).
- 57) M. Murakami, S. K. Lam, M. Inada, T. Miyake, *Gastroenterology*, **88**, 660 (1985).
- 58) J. I. Isenberg, J. A. Selling, D. L. Fogan, M. A. Koss, *New Engl. J. Med.*, **316**, 374 (1987).
- 59) L. Y. Cheung, N. Chang, *J. Surg. Res.*, **22**, 357 (1977).
- 60) R. Schiessel, A. Merhav, J. B. Matthews, L. A. Fleischer, A. Barzilai, W. Silen, *Am. J. Physiol.*, **239**, G536 (1980).
- 61) N. G. Heatley, *Gastroenterology*, **37**, 313 (1959).
- 62) A. Allen, "Physiology of gastrointestinal tract," ed. by L. R. Johnson, J. Christensen, M. I. Grossman, E. D. Jacobson, S. G. Schultz, Raven Press, New York, 1982, pp. 617—640.
- 63) G. Flemström, E. Kivilaakso, *Gastroenterology*, **84**, 787 (1983).
- 64) E. Kivilaakso, G. Flemström, *Scand. J. Gastroenterol.*, **19**, 51 (1984).
- 65) K. Takeuchi, A. Merhav, W. Silen, *Am. J. Physiol.*, **243**, G377 (1982).
- 66) M. Bickel, G. L. Kauffman, *Gastroenterology*, **80**, 770 (1981).
- 67) K. Takeuchi, W. Silen, "Gastric mucus and mucus secreting cells," ed. by K. Kawai, Excerpta Medica, 1986, pp. 161—172.
- 68) S. E. Williams, L. A. Turnberg, *Gastroenterology*, **79**, 299 (1980).
- 69) E. Kivilaakso, A. Barzilai, R. Schiessel, R. Crass, W. Silen, *Gastroenterology*, **77**, 31 (1979).
- 70) K. Svanes, S. Ito, K. Takeuchi, W. Silen, *Gastroenterology*, **82**, 1409 (1982).
- 71) K. Svanes, K. Takeuchi, S. Ito, W. Silen, *Surgery*, **94**, 494 (1984).
- 72) E. Wenzl, W. Feil, M. Starlinger, R. Schiessel, *Gastroenterology*, **92**, 709 (1987).
- 73) B. Gannon, J. Browing, P. O'Brien, P. Rogers, *Gastroenterology*, **86**, 866 (1984).
- 74) H. Nishiwaki, K. Takeuchi, M. Okada, H. Tanaka, S. Okabe, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **248**, 793 (1989).