

直径 2 ミリの胃潰瘍から仮説の提案まで  
—セレンディピティーと擬セレンディピティー物語—

岡部 進

Acetic Acid-Induced Gastro-duodenal Ulcers in Experimental Animals  
—Examples of Serendipity and Pseudoserendipity—

Susumu OKABE

Kyoto Pharmaceutical University, Misasagi, Yamashina, Kyoto 607-8414, Japan

(Received October 6, 2004)

Our understanding of the function and etiology of various gastric diseases has exponentially expanded over the past 40 years. In particular, several animal models had been devised and used for screening of anti-ulcer drugs and elucidation of pathogenesis. This review describes how water-immersion stress ulcer model, *Helicobacter pylori* ulcer model, and acetic acid ulcer models were established in experimental animals. In recent years, genetically modified mice allowed rapid accumulation of very important findings.  $H_2$ -receptor knockout mice revealed to exhibit Menetrier's disease-like gastric mucosal changes. Gastrin-transgenic mice infected with *H. pylori* revealed to develop gastric cancer. The hypothesis for the origin of parietal cells was provided.

**Key words**—water-immersion stress ulcer; acetic acid ulcer; gene-deficient mouse; parietal cell-origin; evolution

1. プロローグ

アナフィラキシー現象の発見者であるシャルル・リシュー (1850—1935) のノーベル賞受賞講演の中に、「今から私の研究のことをお話ししますが、私の発見は深淵な思考の結果ではなく、まさに幸運としか言いようのない単純明瞭な事実の観察からです。敢えて私にいい所があったとすれば、それは、私の目の前にある事実を (目を開けて) しっかり見たというだけです」という一節がある。現代は「ナノの時代」になっていると言うが、一世代前の研究者として、今回は、「ミリの時代」の話をする。もっとも、顕微鏡や電子顕微鏡も使用しているので、ミクロンの単位までは降りているが、出発点はミリの単位であった。筆者は、昭和 37 年、東大薬学部の大学院に入学し、薬品作用学を主宰される高木敬

次郎教授から「消化性潰瘍治療薬の薬理学的研究」というテーマを頂いた。熊大薬学部の学生時代は、加瀬佳年教授の下で「鎮咳薬の薬理学」を勉強していたので、潰瘍という分野は全く未知で、まず ulcer という英語名も知らなかった。潰瘍の研究で、学位論文を纏めておられた渡邊和夫院生、石井靖男研究生の下で、各種動物実験の手技を指導して頂いた。当時の高木研究室では、粕谷 豊助教授の平滑筋班、高柳一成助手の受容体班、加藤 仁助手の循環器班、渡邊和夫院生の潰瘍班に分かれていた。総勢 25 人位の教室であった。「隣の庭のバラ」ではないが、他の班に所属した同期の 3 人の院生の研究テーマを羨ましく思ったし、一番冴えないテーマを与えられたような気がした。悪い予感通りに、以後長い間学会でも消化器の研究は、研究者の数が少ない所為もあるが、大体において最終日で、発表時には聴衆も少なく、寂しい思いをした。したがって、先生から「潰瘍の研究は君に期待しているよ」と言われても、なんとなく気は重たかった。しかし、日が経つにつれて、先生が本気 (楽しんで?) で潰瘍の研究に取り組んでおられることが判ってきたので、頂いたテーマを天啓として、実験を開始した。

京都薬科大学 (〒607-8414 京都市山科区御陵中内町 5 番地)

Present address: Doshisha Women's College of Liberal Arts, Imadegawa, Teramachi, Kamigyo-ku, Kyoto 602-0893, Japan.

e-mail: sokabe@dwc.doshisha.ac.jp

本総説は、平成 15 年度退官にあたり在職中の業績を中心に記述されたものである。

## 2. 研究の準備開始

当時の潰瘍班は、もっぱら急性潰瘍モデルを使用して、潰瘍の発生機序、若干の薬物の予防効力を評価していた。先生は、ヒトの潰瘍との類似性から、実験動物でも慢性潰瘍モデルを考案する必要性を考えておられた。入室間もないある日のこと、「君、慢性潰瘍モデルを作製したらどうかね」と言われた。その一言で、筆者の一生が決まったといっても過言ではないと思う。以来今日まで、この慢性潰瘍モデルを中心に、研究を続けてきた。頂いたテーマの背景である病態がほとんど理解できていないので、とりあえず医学図書館に日参し、関係の書物を読み漁った。腹痛、吐血、下血と症状が明白であり、また罹患率が高いためか、症例ははるかギリシャ時代にまで遡れた。したがって、参考資料は豊富であり、一応の理解に至るまでにはかなり時間がかかると思った。薬学の中でも医学との接点が強いつォーマだと感じたので、まず人体解剖から習得しなければと思い、医学部の大学院科目を調べると、「人体解剖学特論」というのを見つけた。さっそく、解剖学教室を訪ね、藤田恒太郎教授に面会して、人体解剖実習をお願いした。「薬学の方が、解剖に興味があるとは初めてですね。消化性潰瘍の研究をするなら、まあ解剖もよいでしょう。夏に助手が人体解剖をする予定なので、一緒にしたらどうですか。ただし、若干経費がかかりますのでそのむね教授にお願いしておいて下さい」であった。夏を楽しみにしていたら、藤田先生から電話がかかって来て、今年の医学部の学生は99人なので、君は最後の班に入って解剖実習をしてよいですよ」と言われた。早速高木先生をお願いして、経費を出して頂き、実習に参加した。一緒に仲間は、佐々、湧島、吉森の3氏であった。吉森（正喜）氏（国立がんセンター内科勤務）とは、その後縁があって、米国留学が同時期で同じフィラデルフィア、次は同じロチェスター大学の内科と外科教室に所属し、その奇縁に驚いた。解剖実習は楽しく、毎日午後解剖室に出かけて、3人の仲間と一緒に実習した。ある時、藤田先生が回ってこられ、「面白いですか？」と聞かれた。質問もされ、胃の末端部を指さされ、これは何ですかと聞かれた。ちょっと答えが遅かったのか、「これから胃の研究をするのだから、しっかり覚えておきなさい。これは、幽門括約筋で、こんなに厚いでし

よう」と言われた。先生が去ったあと、改めて括約筋を触って、その厚みに納得した。夏までに、解剖実習が済み、また解剖学教室に組織標本作製のエキスパートがおられることをお聞きしたので、早速でかけ、白髪の方官に組織切片の作製方法を懇切丁寧に教えて頂いた。まず、マイクロトームの刃の研ぎ方から染色まで、しっかりと学んだ。この組織に関する技術も長い間役に立った。さらに、大学院の特論関係で、薬理学の熊谷 朗先生、生理学の時実利彦先生のお部屋を訪ねて、講義と実習の指導をお願いした。両先生ともに、丁寧に対応して頂いた。定年退職を迎えたこの頃、藤田先生始め、お二人の先生のことを思い出すと、学問の高さは言うまでもないが、教育者として、一見の学生に対する応対も非常に丁寧にあられたことには、頭が下がる。若い日に、学識、人格ともに、当代第一流の人物に会えることは、研究者としての精神的背景を作る上では極めて大事なことのよう思う。寒山も拾得も向こうからは来ない、機会を捉えて碩学の警咳に接することを試みるべきであろう。

## 3. 水浸ストレス負荷ケージの考案

以上のように、研究テーマに必要な医学の基礎的素養は身に付けることはできたが、慢性潰瘍の作製に関しては、松本清張の「ゼロの焦点」ではないが、限りなくゼロに近い所からの出発であった。実験動物に種々の精神的、物理的ストレスを負荷すると、急性胃損傷（エロジオン）が発生することは、周知であった。当時、研究室の渡邊先輩は、ラットを胸部まで水浸し、ストレス潰瘍を発生させる方法を確立されていた。<sup>1)</sup>ラットの四肢を結紮してベークライト製の板に固定後、適度な温度の水槽に一定時間、胸部まで浸す。朝夕水浸ストレス法を眺めているうちに、このストレスの反復で慢性潰瘍が作製できるのではと考えた。まずストレスの反復負荷のために、動物の四肢を無傷で固定できる装置の作製に取り組んだ。狭い水槽内に多数の動物を同時に入れるために、コンパクトなケージ（1ケージにラット10匹収納）を作製する必要があった。このケージの材料、特にラットを固定するために必要なバネを探しに秋葉原の電気街に何度も出かけた。あるお店のご主人とは親しくなり、アルミ板の切断などは無料でやって頂いた。バネは入手できなかったが、2枚のアルミ板を結ぶ蝶番を支点とする間接的バネを

考案して、ケージの作製に成功した。この装置を使用することにより、多数の動物をその四肢に傷を付けることなく、一度にストレス負荷することが可能になった。最近、ヘミングウェイの「老人と海」を読んでいると、あの老漁師が自宅で寝るときは、ポケットに新聞紙を入れて枕にし、新聞紙を敷いて布団にした——と書いてあった。それで思い出したが、当時、教室には水槽の温度を一定にする装置はなかった。仕方なく、動物の体温で上昇する温度は、2時間おきくらいに氷を入れて調節した。そのため、夜間の実験では、研究室の片隅に新聞紙をかなり厚く重ねて、その上で仮眠を繰り返した。このケージを使用して水浸ストレスを反復負荷することができたが (Fig. 1), 残念ながら、ストレス潰瘍は慢性化することなく、回数の増加とともに、逆に耐性ができて、ストレス潰瘍の発生は低下した。しかし、このストレスケージを使用して、薬物の抗ストレス潰瘍効果を評価し、論文を発表した。<sup>2)</sup> 当時は、特許など考えたこともない時代であったので、ケージの詳細な図面は論文に公表した。現在、某医療機器メーカーが商品として販売している。

**閑話休題(1)** このストレスの反復負荷に際して思い出すことがある。昼間にストレスを負荷して、夕方になると、水より引き上げ、体を拭いて乾燥し、餌を与える。冬季は、タオルでの水拭きでは十分ではないので、ストーブの側において濡れた部分を乾かした。かなり熱源のあるストーブは受付の用務員室にあり、そこまで運んで乾燥しなければならなかった。筆者の研究室から用務員室までは、薬学部の廊下を半周する距離であった。いつも、夜中にストーブで乾燥後、20匹位のラットを2ケージに入れて、床敷トレイに乗せて、両腕を抱えて、暗い廊下を通過して研究室に戻った。ある夜、薬化学教室前で、廊下の一部にわずかながら凸部があったようで、足先が引っかかり、思わずトレイを前方に投げ出してしまった。2つのケージは急激に廊下に投げ出された衝撃で、蓋が開き、中からラットが出始めた。ラットも驚いたことと思うが、暗闇の中で、ラットが廊下を這い出したときは筆者もパニックに陥った。乾燥機などの機器の下方は隙間があった。その中に逃げられたらもうダメだと、必死になって逃げるラットを追いかけた。電灯をつけるにも、とっさのことで、どこにスイッチがあるかも判らなかつ

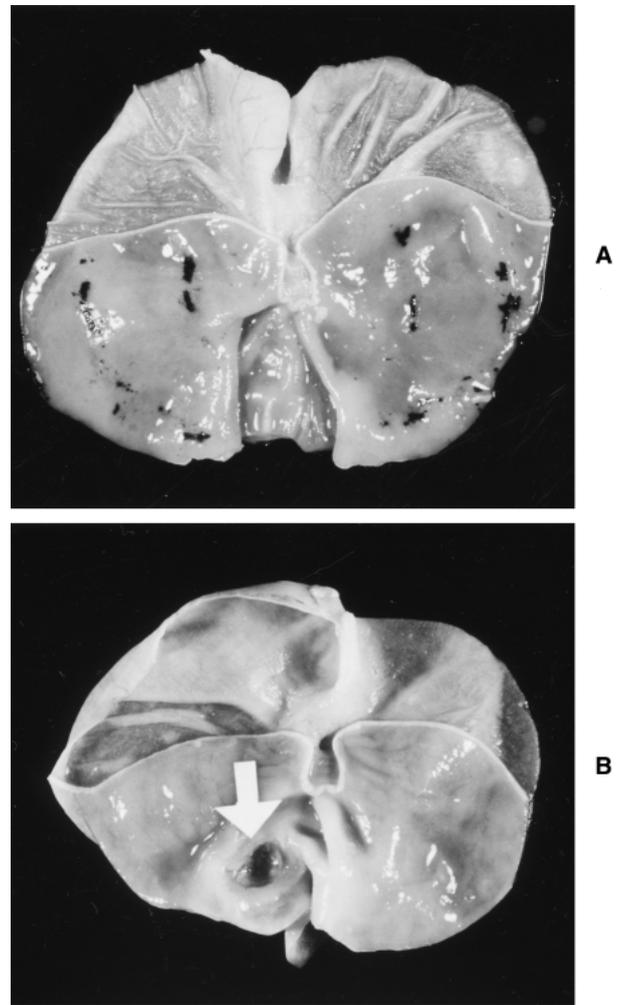


Fig. 1. Water-immersion Stress Erosions (Upper) and Acetic Acid Ulcer (Lower) in Rat Stomach

た。普通のラットならば、1人で全部の回収は不可能であったろう。しかし、ストレスを負荷したのち、やっと濡れた体が乾いたあとであったので、ラットの動きも割と鈍く、しばらくして散っていくラットを全部回収できた。それ以後、ラットを運ぶときは、あらかじめ廊下の電気は全部つけて足下をしっかりと確保した。そのため薬学部の一階ほぼ全域こうこうと明るくなり、税金の使い過ぎとは思ったが、暗闇での転倒は怖かった。電気は用務員にお願いしてあとで消してもらった。

#### 4. 酢酸潰瘍の考案と確立

さて、慢性潰瘍の作製を指向しながら、修士論文、博士論文もストレス潰瘍関係の研究で纏めた。博士号を取得して、助手に採用して頂き、引き続き潰瘍の研究を行ったが、慢性潰瘍が作製できる当ては全くなく、日々を消光していた。しかし、パス

ツールの、「偶然は十分に準備されたものにその恩恵を与える」という言葉が実現した。助手1年目のこと、ある薬物を連続投与し、ストレス潰瘍の治癒に対する効力を評価していた。動物の胃を取り出し、いつものように解剖顕微鏡下（10倍率）で、胃粘膜を観察していると、思いがけないことに、小さいが円形の潰瘍（直径約2ミリ）が胃体部に発生していることに気が付いた。周りは炎症を帯びて少し膨らんでいた。ラットの胃に潰瘍が自然発生しないことは文献からも、また経験でも熟知していた。したがって、この小さな潰瘍が人為的な原因で発生したことは容易に推察できた。そのラットを使用した実験では、被験薬物を腹腔内に1日1回投与していた。経口投与や、静脈内投与と異なり、腹腔内投与はかなり慎重を要する投与経路である。針先の鈍なマント針を使用し、針を腹部に刺入したあと、1回シリンジを抜き、内容物を確認し、薬液を注入していた。腸管や膀胱に針が刺さり、薬液が腹腔内以外に入ることを防ぐためであった。しかし、2ミリの潰瘍は、被験薬物が胃粘膜内に注入された結果発生した可能性が考えられた。つまり針先がたまたま胃壁に刺さって、薬液が粘膜内に投与されたことが示唆された。今またマント針を手にして、かりに胃の存在する部分を狙い打ちしても、腹壁を通して胃粘膜内に針先を突き刺し、ある一定容量を注入できる自信は全くない。あの2ミリ程度の小さな潰瘍の発生をうっかり見逃していたら、と今思うと冷や汗がでる。予期しない偶然の発見を「セレンディピティー」と言うが、筆者の観察は、念願していたことを偶然の機会に発見した訳で、ロバーツ<sup>3)</sup>の言う「擬セレンディピティー」に分類できるであろう。この原理を応用すれば、つまり、胃壁にある物質を注入すれば、潰瘍が容易に発生することが分かった。この発見で、漸く慢性潰瘍作製へのアプローチが可能となった。と言っても被験薬物を使用することは不可で、潰瘍を発生できそうな物質、すなわち塩酸、アルコール、ホルマリン、アスピリン、コーチゾン等々、を次々と胃壁に投与したが、あの2ミリの潰瘍は胃粘膜に発生しなかった。また開腹後、胃を手を持って、注射針で胃粘膜内へ液体を注入する手技もかなり難しく、あの2ミリの潰瘍の発生が奇跡的な出来事であったことを改めて実感した。これらの実験結果を教室のセミナーの席で発表し、慢

性潰瘍の作製が今ひとつ軌道に乗らないことを報告した。

##### 5. 酢酸は高木先生の示唆

筆者の話を書かれた高木先生は「君、酢酸はどうかね、ラットの肢に投与すると炎症が起きるよ」と言われた。当時の教室では、薬物の抗炎症効果を測定するのに、起炎物質として酢酸を使用していた。今思うに、この一言は天の声であったが、内心不遜にも、塩酸がダメだから、酢酸もダメだろうと思った。しかし、先生のアイデアである、早速実施した。正解であった。酢酸を注入した部分が見事な潰瘍となっており、最初に発見したあの小さな潰瘍と同じような形状をした潰瘍が、より大きく、また確実に発生できることが判った（Fig. 2）。酢酸の組織浸透性が高いことが理由であるかも知れない。先生からテーマを頂いてから6年以上の歳月が過ぎていた。次の段階として、このモデルがヒトの潰瘍に類似しているのか否かを専門家の目で鑑定して頂く必要があった。その旨先生に相談すると、「医科研の病理の斉藤（守）教授は、僕の高等学校の後輩だから、お願いしてみよう」と言われた。数日後、アポイントが取れたので、潰瘍の組織標本を30—40枚ほど持って医科研に出かけた。教授は、かなり時間をかけて標本を1枚ずつ丁寧に顕微鏡で観察された。その後で、「この実験潰瘍モデルはヒトの潰瘍に極めて類似していること、また再燃・再発しているような組織像がある」と言われた。大学に戻り、高木先生に斉藤教授の言葉を伝えると、先生は非常に喜ばれた。今思うに、何かと引き立てて頂いた先生にわずかながら、ご恩返しのできたように思う。早速論文にまとめ、雑誌に報告した。<sup>4)</sup> この酢酸潰瘍モデル、メドラインで検索すると、現在875回の被引用となっている。

以上が、酢酸潰瘍の考案に至るまでの一部始終である。先日、所用で本郷に出かけたとき、もとい研究室（薬作2研）を再訪したら、筆者の机が置かれていた場所で、二人の女子院生が熱心に文献を読んでいた。教室のテーマも様変わりしたので、筆者のことも、また以前この部屋で2つの潰瘍モデルが考案されたことなど、知る由もなかった。自己紹介すると、「M1で、目下就職の準備中です」とにこやかな笑顔が返ってきた。素晴らしい先輩達に出会えた研究室で、今度は目下勉強中の若々しい後輩達に

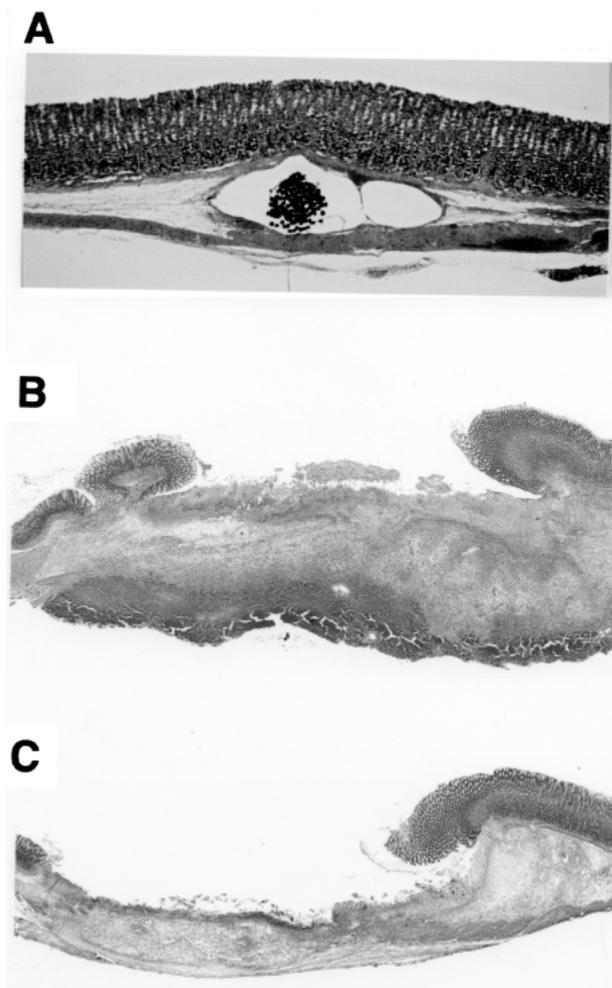


Fig. 2. Location of Acetic Acid Injection and Histology of Gastric Ulcers

(A): Submucosal area with injected acetic acid (transparent portion with a dotted mark), (B): 5 day-old ulcer, (C): 8 day-old ulcer.

会えて、感無量であった。40年の歳月も瞬く間のことだと思った。

冒頭のリシュエ<sup>5)</sup>の言葉をもじると、「私の発見(酢酸潰瘍)は深淵な思考の結果ではなく、まさに幸運としか言いようのない単純明瞭な事実の観察からです。敢えて私にいい所があったとすれば、それは、私の目の前にある事実を偶然に見たというだけです」となる。

## 6. 新型の酢酸潰瘍の考案

念願の慢性潰瘍モデルが考案できたので、高木先生にご相談の上、米国に留学させて頂いた。筆者が実験胃潰瘍を作製したことを知ったボス(ペンシルバニア大学医学部教授)から、十二指腸潰瘍モデルの作製を依頼された。かなりの試行錯誤の末、これまた偶然にも十二指腸の漿膜面に、酢酸を局所的に

接触させると3日後には、十二指腸に潰瘍が発生した。この方法を使用すると、胃潰瘍も簡単に作製できることが判明した。二度目の「偽セレンディピティー」であった。<sup>6)</sup> 現在、国内外の研究者が酢酸潰瘍を使用するときは、ほとんどこの漿膜適用法を使用している。さて、この粘膜下注入法、漿膜面適用法のいずれも、持続期間の長い(>1年)潰瘍モデルであり、再燃・再発の実験にも使用可能なモデルであった。しかし、いずれの潰瘍モデルも、潰瘍底部が肝臓組織と癒着していた。癒着のない潰瘍モデルが考案できたらと長年頭の中にあった。酢酸潰瘍の確立25年後に、これまた「擬セレンディピティー」で新規の胃潰瘍モデルを作製できた。当時、胃に存在するガストリンを外科的に除去する方法の確立に取り組んでいた。開腹後、胃幽門部を先端が台形のピンセットで両側から挟み、高濃度の酢酸液を挟んだ箇所局所的に注入した。つまり、幽門部粘膜を化学的に除去するという方法であった。血中ガストリン値は低下したが、驚いたことに、幽門部に潰瘍が発生していた。しかも、潰瘍底部の癒着はなかった。この方法を利用して、肝臓と癒着のない胃潰瘍が発生できた。注入法や塗布法で発生する潰瘍とは異なり、8—10週間程度で治癒し、再燃・再発はなかった。しかし、薬物への反応性は高かった。<sup>7)</sup>

以上、慢性潰瘍モデルの考案は、全部「擬セレンディピティー」の結果であった。今一度、かりに40年の歳月を与えられたとしても、酢酸潰瘍に類似した慢性潰瘍モデルを作製する自信は全くない。ほかの研究者は酢酸を使用して、食道潰瘍、口腔内潰瘍、大腸潰瘍などを考案し、薬物の効力評価に使用している。海外では胃潰瘍の遺伝子治療に関する実験も進んでいるが、病態モデルとして酢酸潰瘍を使用したものがほとんどである。今から100年以上も前、ロシアの生理学者イワン・パブロフは「科学で一番重要なことは、実験方法の確立である」と述べているが、1番か2番かは知らないが、納得できる。

## 7. 酢酸潰瘍と抗炎症薬

帰国後、京都薬大に赴任し、某企業と共同で新しい抗潰瘍薬(プロトンポンプ阻害薬)の開発に力を注いだ。その薬物は酢酸潰瘍を見事に治癒させたが、副作用の点で、残念ながら陽の目をみることは

なかった。酢酸潰瘍の再燃，再発を確認するために，気管支鏡を使用して作製後 200 日間観察したが，組織標本と一致した結論は出せなかった。しかし，府川ら（グレラン製薬研究所）は同じく気管支鏡を使用してより綿密に検討した結果，酢酸潰瘍は再発することを証明した。<sup>8,9)</sup> また，酢酸潰瘍を発生させたラットに，非ステロイド性抗炎症薬インドメタシンを連続投与することにより，潰瘍の治癒が明白に遅延することを確認し（Fig. 3），プロスタグランジンとの関連で，一連の論文を発表した。<sup>10-12)</sup>

### 8. ヘリコバクター・ピロリ菌の発見

晴天の霹靂という言葉があるが，医学の歴史の中でも，思い掛けない事実が近年になって発見された。従来，胃内では高濃度の塩酸が分泌されるので，細菌など微生物の生存はあり得ないと考えられてきた。消化器関係のすべての教科書に書いてあるし，胃が塩酸を分泌する理由は細菌を殺菌することと理解されてきた。ところが，1983 年，オーストラリアの病理学者のウォレンと内科の研修医のマーシャルは，胃内に細菌の存在を発見し，その細菌（ヘリコバクター・ピロリ，以下ピロリ菌）が病原性を有することを報告した（Fig. 4）。<sup>13)</sup>

マーシャルは細菌の培養を試みたが，通常の培養方法では成功しなかった。しかし，偶然にも，細菌の培養時間の延長により成功した。でき上がった培養液をコップ 1 杯自ら飲んで，その効果（胃炎発生）を確認している。以後，全世界でこのピロリ菌の研究が怒涛のように進展し，消化器関係では最大の

テーマになった。数多くの臨床研究から，ピロリ菌は胃炎，胃・十二指腸潰瘍の発生や再燃・再発の主要因子であり，また疫学的には胃リンパ腫や胃癌発生の重要な危険因子の 1 つであると判定された。今，消化器内科の医師に聞くと，特別な染色法を使用する必要はなく，簡単にピロリ菌を同定できるという。いないと思えばいないし，いると分かれば容易に確認できる。21 世紀に入ったとはいえ，人間の見る目の不確かさのよい例なのかもしれない。要は，消化性潰瘍は感染症の 1 つであることが判明し

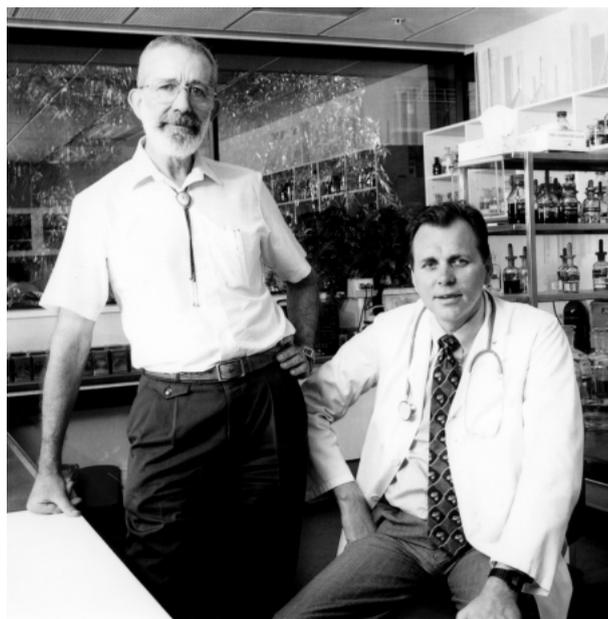


Fig. 4. Dr. Warren J. R. (left) and Dr. Marshall B. J. (right), Discoverers of *Helicobacter pylori*

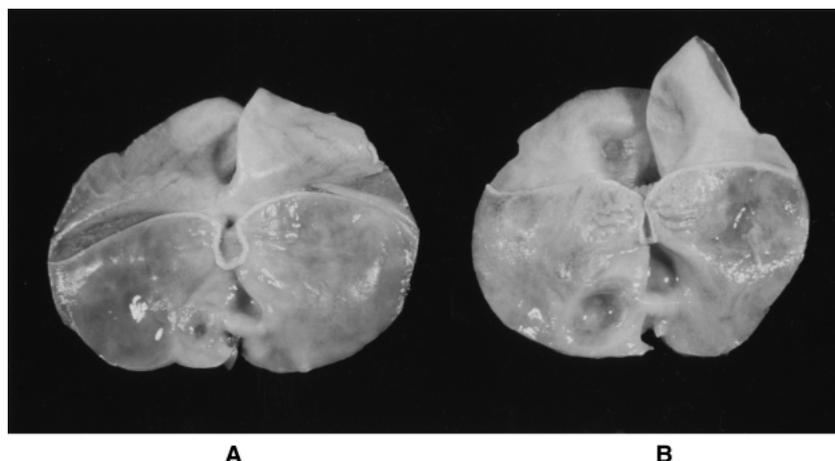


Fig. 3. Delayed Healing of Acetic Acid Ulcers in Rat  
A: Control, B: Indomethacin treatment for 4 weeks after ulceration.

たことになる。

筆者の研究室でも、胃潰瘍の原因細菌と判明したので、このピロリ菌を取り上げるか否かで迷った。各種の動物は取り扱ったが、微生物を使用した経験はない。実験者や学生への感染の可能性を考えると、ピロリ菌の研究は薬理の分野では無理だろうと諦めかけていた。そのとき、修士課程の院生がピロリ菌の研究をしたいと申し出てきた。学内で微生物を担当し、ピロリ菌の研究も実施している西野武志教授に相談すると、「そう心配することもありませんよ」との一言で、院生にゴーサインを出した。西野研究室の職員や院生の指導下にピロリ菌の培養方法を習い、感染室の一角を借りて、早速マウス、ラットに接種し、感染の有無、酢酸潰瘍の治癒に及ぼす影響を検討した。結論的には、両種とも感染はするが、6ヵ月後でも、若干の浮腫は起きるが明白な胃潰瘍は発生しないことが判明した。菌（含シドニー株）と動物の系統を変えても同じ結果であった。一方、スナネズミはピロリ菌の易感染動物であり、また胃潰瘍を発生させることが報告されていたので、マウス、ラットと比較して、かなり高価であったが購入し、経時的に胃粘膜での障害の発生を検討した。

### 9. スナネズミでの感染実験

ピロリ菌のスナネズミへの感染は容易で、ただ1回の接種で5—6ヵ月後には、明白な胃潰瘍の発生が確認できた (Fig. 5).<sup>14)</sup> この潰瘍は、酢酸潰瘍などの物理化学的操作で発生する潰瘍とは異なり、感

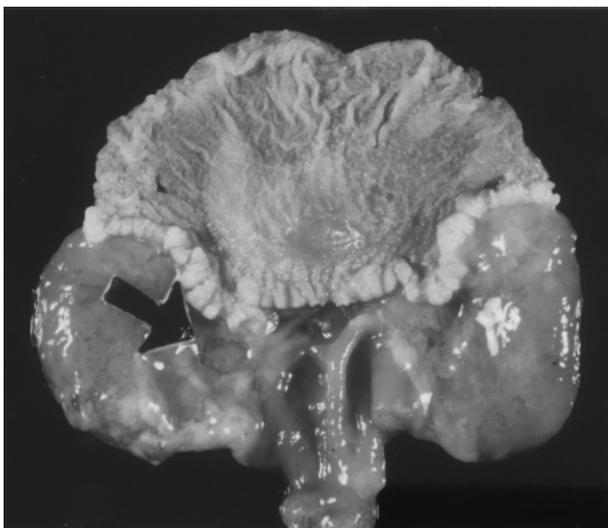


Fig. 5. Gastric Ulcer (arrow) Induced by *H. pylori* Infection for 5 Month in Mongolian Gerbils

染のみで発生するため、潰瘍モデルとしては優れていることは明白であった。しかし、発生に4—5ヵ月以上の日数を要するので、薬物の効力評価には向いていないし、成因の解明にも相当な時間がかかる。

興味深いことに、ピロリ菌をスナネズミに1回経口接種することにより、62週後には、腸上皮化生、カルシノイド、癌/癌様変化が経時的に発現し (Fig. 6)、次第に増悪することが渡邊ら (武田薬品研究所) により報告された。<sup>15)</sup> 疫学上、ピロリ菌は癌発生との因果関係は高いことが知られていたが、動物実験で初めて証明されたことになった。筆者らは、ピロリ菌感染後の除菌により胃粘膜の諸病変の発生の予防が可能であるか否か、また可能であれば感染後のどの時期に薬物により除菌を行うことが適切であるのかについて検討した。

ピロリ菌の除菌は、感染4及び8ヵ月後にプロトンポンプ阻害薬オメプラゾールとクラリスロマイシンの併用投与により行った。18, 20及び24ヵ月後に胃を検査した結果、感染4ヵ月後での除菌では、24ヵ月後でも、胃の病変はほとんど認められなかったが、感染8ヵ月後での除菌では、胃粘膜表面での変化は抑制されていたが、粘膜萎縮及び腸上皮化生などの病変が半数以上の動物で残存することが確認された。すなわち、除菌時期が遅ければ、ピロリ菌を除菌しても粘膜萎縮及び腸上皮化生などの病変は回復しないことが明らかとなった。この事実は、ピロリ菌の存在の有無を問わず、腸上皮化した組織の癌化の可能性が残る。この結果は、ヒトにおいてピロリ菌陽性と診断された場合、癌/癌様変化の発生だけでなく、粘膜萎縮や腸上皮化生などの病変を残存させないためにもより早期の除菌が適切である



Fig. 6. Cancer-like Mucosal Changes in the Stomach of Mongolian Gerbils (20 Month after Infection)

ことを示唆した。<sup>16,17)</sup>

#### 10. ピロリ菌の酢酸潰瘍の治癒と再発に及ぼす影響

酢酸潰瘍を有するラットにピロリ菌の標準株を1回投与した結果、治癒の遅延が認められた。この治癒の遅延に対し、クラリスロマイシン、オメプラゾール及び、その併用効果を検討した。併用により除菌を行った結果、潰瘍の治癒遅延は明らかに抑制された。<sup>18)</sup> 興味ある知見として、クラリスロマイシン単独投与では、除菌効果は著明であったが、潰瘍の治癒は明白に遅延することが判明した。その遅延の程度はインドメタシン投与による治癒遅延とほぼ同程度であった。一般にインドメタシンによる潰瘍の治癒遅延には、潰瘍底部及び周辺部のプロスタグランジン量の低下が一因と考えられているが、このクラリスロマイシンの連続投与による潰瘍周辺部のプロスタグランジン量の低下は認められない。したがって、インドメタシンとクラリスロマイシンの治癒遅延機序は明らかに異なることが判明した。ピロリ菌に関する諸問題の中で、悪性腫瘍の発生を除けば、潰瘍の再燃・再発が一番の問題のようである。つまり、潰瘍を有する患者が、ピロリ菌感染陽性の場合、潰瘍の再発は高率に発生する。筆者らは、スナネズミに酢酸潰瘍を作製し、その治癒経過を観察した結果、8週間後には潰瘍は完全に自然治癒することを確認した。さらに、作製6ヵ月後まで検討した結果、潰瘍の自然再発は全く認められなかった。そこで、潰瘍作製8週間後にピロリ菌を投与し、以後毎月動物を剖検し、生菌数並びに潰瘍の状態を観察した。6ヵ月間観察した結果、治癒していた潰瘍は時間とともに、活性期の潰瘍像を示し、組織学的にも、粘膜筋板を穿通していた。潰瘍再発の機序として、酢酸潰瘍の治癒部においてのみ潰瘍が再発することから、治癒部の再生粘膜がピロリ菌の侵襲に対し正常粘膜より脆弱であることは明らかであった。<sup>19)</sup> 同様な実験計画で、ピロリ菌の代わりにインドメタシン (2 mg/kg) を連続2ヵ月投与したが、潰瘍の再発は認められなかった。この事実は、ピロリ菌の再発促進作用には、胃粘膜のプロスタグランジン量の変動は関与していないことが判明した。以上の結果より、筆者らはピロリ菌感染に関して、臨床への示唆を提供できる結果を得ることができた。案ずるより産むが易し——であった。実験を担当し

た院生は博士課程に進学し、日夜実験に励んだ結果、論文は外国の雑誌に受理され、組織写真が表紙を飾った。教師から研究テーマを貰うのもよいし、また若い実験者が新規なテーマを選ぶのもよいと思った。

閑話休題(2) 最も興味が赴くまま、研究室のテーマから離れ過ぎた領域で研究を推し進められても困る。何処の薬系大学や研究機関でも、大学院は修士課程で2年、博士課程で3年、それぞれの課程を修了後、成果は英文論文で発表するよう指導しているはずだ。筆者自身や周囲の同僚は十分に経験しているが、院生の書いた英文論文をそのまま投稿できることはまずない。院生が各課程を修了前に、ドラフトが書き上げられれば、筆者などはパソコンの前で院生と話しながら仕上げている。ところが、課程修了ぎりぎり論文がまとまった場合、あるいは日本語の修士論文、博士論文のみがまとまった場合、院生は社会に出て行くが、研究成果と未完成的論文が残る。研究室のテーマならば、指導者1人でも割に簡単に論文を纏めることができる。しかし、院生の成果が異分野の場合、指導者は1人悪戦苦闘する。まず、その研究成果の周辺の論文に目を通し、用語を理解し、論文を書くが、内心忸怩たる思いに駆られる。投稿した後、雑誌の査読者から基礎的な間違いを鋭く指摘されるのではと冷や汗がでる。現代科学は細分化されているので、1つの分野の権威でも、異分野まで到底カバーできない。その分野で日常に使用されている用語にさえ慣れていない。例えば、胃潰瘍は普通 *gastric ulcer* と書くが、*stomach ulcer* と書かれれば、その道の専門家には、間違いではないが違和感を与えるだろう。もちろん、異分野となった場合、多忙な指導者は論文化を諦めることは簡単だ。しかし、2—5年の期間で、かなり高額な研究費を使用しており、所属する大学や各種助成金、あるいは科学研究費 (これは税金) も使用している。したがって、成果は公表する義務があり、そう軽々に没にはできないはずだ。ピロリ菌で成功した院生の話とは矛盾するが、大学院生はやはり指導者から頂いた研究テーマの範囲内で、少々逸れてもよいが研究を進め、課程を修了する前には、論文を書き上げ投稿すべきであろう。遅くとも、指導者が朱筆を入れられる時間的余裕は念頭に持っておくべきだ。好きなだけ実験をして、あ

とは指導者が適当に論文に纏めてくれるなど安易な考えは、例え研究者の卵とは言え、無責任と言われても仕方がない。若い時の習性は、一線を引くまで続く場合が多い。実験成績を自ら英文論文で纏め上げるくらいの実力を持たないかぎり、興味本位で、異分野に進むのはくれぐれも控えるべきであろう。でなければ、折角2—5年の年月、朝から晩まで時間をかけ、苦勞の末に得た実験成果（極めて独創的な発見もあろう）も、永久に闇に消える可能性がある。若くて進取な研究者は自己主張もよいが、後刻論文を書くという義務があることはくれぐれも忘れてはならない。同志社大学の祖新島 襄の伝記には、「同志社ではてきとう不羈なる書生（信念と独立心とに富み、才気があって常軌では律しがたい学生）を圧迫しないで、できるだけ、彼らの本性にしたがって個性を伸ばすようにして天下の人物を養成すること」と書かれている。

### 11. 遺伝子改変マウスでの研究

胃が塩酸を分泌し、さらに胃及び隣接臓器である食道及び十二指腸に潰瘍が発生することが判明して以来、潰瘍の成因との関連で特に胃酸分泌機構及び胃酸に対する胃粘膜の防御機構、各種粘膜細胞の分化・増殖などが検討されてきた。<sup>20)</sup> その結果、胃酸分泌細胞（壁細胞）には、アセチルコリン ( $M_3$ )、ヒスタミン ( $H_2$ )、ガストリン ( $CCK_2$ ) などの受容体が存在することが判明し、かなり特異性の高い拮抗薬も開発されてきた。また、壁細胞に存在する酵素  $H^+$ ,  $K^+$ -ATPase やエンテロクロマフィン様細胞 (ECL 細胞) に存在するヒスチジン脱炭酸酵素 (HDC) の阻害薬も開発された。しかし、薬物の特異性、持続時間などの点で、薬理的に胃粘膜の生理機能や恒常性を詳細に解明することには限界があった。近年、遺伝子改変技術が発表されてから、この分野の研究は急速に進展し、各種の遺伝子欠損あるいは導入マウスが開発された。大学院時代、マウスを使用した実験も実施したが、ラットに比較して胃も小さく、また胃障害の観察も困難であった。以来、マウスでの研究は行っていなかった。ある学会で、ヒスタミン  $H_1$  受容体の欠損マウスを作製した研究者の報告を聞き、 $H_2$  受容体も近々に作製予定と言われた。後日  $H_2$  受容体欠損マウスも作製に成功したとお聞きして、早速、 $H_2$  受容体欠損マウスを提供して頂き、ある院生が担当し、繁殖を繰り返

しながら研究を開始した。まず、胃液分泌に対する影響の発現を検討し、さらに生後の日数が経過するに従い、胃が拡大し、また重量の増加を観察した。長期間の飼育の結果、野生型と比較して胃粘膜が明白に肥厚していた。<sup>21)</sup> 組織学的及び血液検査の結果、臨床で見られるメネトリエ病に酷似していることが判明した (Fig. 7)。<sup>22)</sup>

筆者が大学院時代、隣室の院生であった市川 厚教授（京大薬学部、現武庫川女子大薬学部）が HDC 欠損マウスを作製された。マウスを提供頂いて、胃の状態を検討した。体内にヒスタミン量がほ

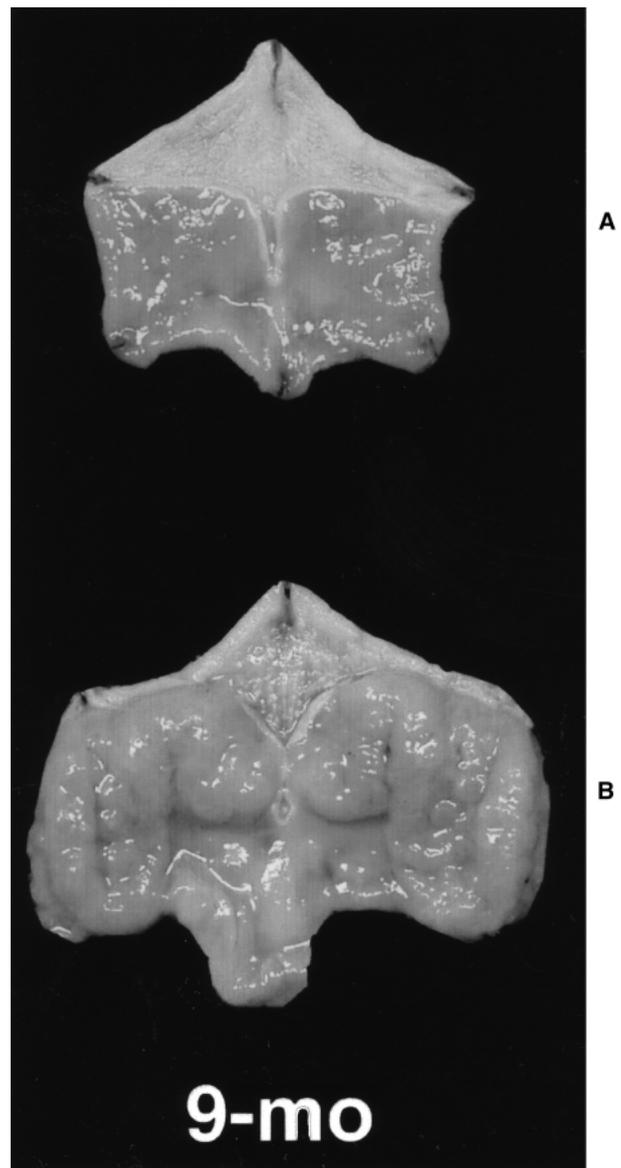


Fig. 7. The Stomachs in Wild Mice (A) and Histamine  $H_2$  Receptor Knockout Mice (B) Showing Menetrier's Disease-like Changes, 9 Months after Birth

ぼゼロの状態下、マウスは正常な発育を示した。興味深いことに、胃粘膜の肥厚は起きたが、メネトリエ様変化ではなかった。<sup>23,24)</sup>なお、HDC欠損マウスでは、ヒスタミンに対する壁細胞の感受性が著明に亢進し、野生型に比較して胃酸分泌は数倍上昇した。<sup>25)</sup>また、雌マウスでは明白な肥満が認められたので、肥満モデルとしての有用性が示唆された。M<sub>3</sub>受容体及びCCK<sub>2</sub>受容体欠損マウスでは胃酸分泌は明らかに低下し、高ガストリン血症であったが、胃粘膜の肥厚は発生しなかった。この事実は、選択的なM<sub>3</sub>受容体拮抗薬が開発されれば、胃癌の成長を抑制できる可能性を示唆した。<sup>26)</sup>文献では、壁細胞欠損マウス、H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase欠損マウスの胃内は無酸であり、胃粘膜は萎縮していた。ガストリン過剰発現マウスにおいてヘリコバクター菌を感染させることにより、胃癌の発生が認められた。<sup>27)</sup>今後、これらの遺伝子改変マウスの使用により、近い将来胃癌の発生機構の解明も大いに期待される。

## 12. 壁細胞の起源

昔から消化性潰瘍と呼ぶように、潰瘍は胃液の侵食作用によると考えられてきたので、潰瘍の成因あるいは抗潰瘍薬の研究には胃液分泌は重要な標的であると理解されてきた。この胃液を分泌する細胞(壁細胞)は、胃粘膜の他の細胞と比較して大きいので、組織標本を見ればその存在はすぐ分かる。組織学的には、ドイツのブレスロー(現ポーランド)のハイデンハインがその存在を最初に報告し、壁細胞 *parietal cell* と命名した(1875年)。以来約130年近い年月が過ぎており、塩酸が分泌される機構、抑制する薬物などが次々と報告されてきている。胃は生理学の宝庫と言われるが、壁細胞はその中でも最も興味深い細胞として知られる。数種類の興奮性受容体(ヒスタミンH<sub>2</sub>受容体、ムスカリンM<sub>3</sub>受容体、CCK<sub>2</sub>-ガストリン受容体など)、抑制性受容体(ソマトスタチン受容体、PGs受容体など)、塩酸の能動輸送に関与するH<sup>+</sup>K<sup>+</sup>-ATPaseを含有する小胞、細胞内細管、アクチン・ミオシン系機構、壁細胞に影響を与えるサテライト細胞(ECL細胞、G細胞)のいずれもが研究者の意欲をそそっている。筆者も、この壁細胞は実に多彩な構成要素からなり、また塩酸を分泌することは潰瘍の研究を開始して以来十分に理解している。また潰瘍の組織標本作製するたびに、その存在を確認してきた。留学

時代、研究室のテクニシャンが作製した壁細胞の電子顕微鏡写真は、その鮮明さから関係の学会から賞をもらい、壁に飾られ、毎日見ている。

10年近く前のことであるが、[細胞の分子生物学(第3版)]アルバート等編、(中村桂子、藤山秋佐夫、松原謙一監訳、教育社)——という分厚い参考書を何気なく読んでいた。読むというより、パラパラと眺めていた。潰瘍、胃液、ピロリ菌など、普段動物を使用しての研究が主であったが、たまには細胞レベルでの最新知識も勉強して——と思ったまでだ。別に何かを調べるという意図は全くなかった。ところが、ある頁(683)を何気なく見ると、赤地に白字で、ATPと書いてある図が目についた。よく見ると、細菌の図で、なんと矢印で、H<sup>+</sup>が細胞外に放出されている。よくよく見ると、嫌気的条件下での細菌の栄養素(アミノ酸)の取り込み過程と、同時に取り込んだH<sup>+</sup>の細胞外への排出が描かれていた。一見して、この図は壁細胞の基本的機能と同じであることが理解できた。細菌も壁細胞も細胞内H<sup>+</sup>を細胞外に出している——。ある連想が、頭の中を急に駆けめぐり始め、すこし、頭が痺れてしまった。もちろん、あの有名なミトコンドリアの共生説は、教養程度には知っていたし、酸素に対する防御機構としての機能に関しても、面白い仮説だと思っていた。またその提案者のリン・マーギュリス女史への尊敬の念も持っていたし、その発想には、ノーベル賞を授与されても可笑しくないと考えていた。彼女は、実験結果から仮説を立てたのではなく、あくまで生物学の文献からミトコンドリアの存在理由を類推したようだ。

## 13. 壁細胞の存在理由

生体内には約200種類の細胞が存在し、胃粘膜には11種類の細胞が確認されている。その中でも壁細胞は無機酸である塩酸を高濃度に分泌する。19世紀初めに胃液の成分が塩酸であるという説を英国のプラウトが提案したとき、多くの学者は真っ向から否定した。生体が塩酸を分泌することなどあり得ないという常識がまかり通り、以後50年間論争は続いた。1870年代になって、やっと化学的にも塩酸であることが証明され、決着は付いた。しかし、人々が納得するまでに半世紀も必要としたことは、当時の常識ではどうにも認め難い事実であったことを意味する。動物、特に霊長類である人間が、自分

の体から高濃度の塩酸を分泌しているのだ。現在は、すべての教科書にそう書いてあるし、人体の機能を初めて学ぶ学生には別に異様な感じも抱かせないと思う。しかし、改めて考えると、わが人類、信じられないような生理機能を備えていることになる。現在塩酸分泌の理由は、病原菌が外部から生体内へ侵入してくるのを胃のレベルで阻止するため、すなわち殺菌のために発生してきたと考えられている。これは、人類が穴居生活をしている時代、動物の屍体を拾い集めて食し、その腐敗物に付着している細菌を殺菌するために、塩酸が必要であったとする、合目的な解釈が広く認められている。つまり、存在に必然性があったことになる。本当にそうだろうか。確かに、塩酸があるために種々の病原菌が殺菌され、動物は感染することなく生存し、子孫を残すことができた。大量の食物も安心して摂取することが可能となり、体型も大きくなってきた。筆者らのイヌでの経験では、この塩酸を含む胃液はステンレススチールでさえ腐食できる。細菌の処理くらいに、そこまで強力な塩酸が必要であろうか？ 最もある未開地の原住民は泥を食べる習慣を有するが、鉄分でも含んでいればそれなりに合目性はあるが、しかし、その塩酸分泌の調節が狂うと、胃粘膜を破壊できるくらい強力である。事実、塩酸に関連する疾患、胃潰瘍、十二指腸潰瘍は、実に頻繁に発生し、ギリシャの昔より今日に至るまで、われわれ人類を悩ませている。

#### 14. 壁細胞の発生は必然か偶然

腔腸生物の原索動物(ホヤなど)には胃はあるが、壁細胞( $H^+K^+-ATPase$ )はなく、魚類になってから突然、胃に壁細胞が発生してくる。中間生物と考えられている円口動物(ヤツメウナギ、メクラウナギ)は、胃がなく、食道から腸へと直接接続している。したがって、当然壁細胞はないので $H^+K^+-ATPase$ の構造も比較検討できない。原索動物の下流にある円口動物であるヤツメウナギ、メクラウナギには胃が消失しているのだ。壁細胞の $H^+K^+-ATPase$ の構造が解明できない。原索動物には胃はあるが、壁細胞はまだ発生していない。また、オオサンショウウオの胃の検討は、天然記念物であるので、壁細胞が収集できない。シーラカンスの胃は入手できたが、固定が不十分で壁細胞がよく判明できなかった。魚類に至るまでの $H^+K^+-ATPase$ の進

化の過程が解明されれば、壁細胞の起源が解明できるであろう。生きた化石と呼ばれるシーラカンス、天然記念物のオオサンショウウオなどの胃の壁細胞が解析できれば、ヒトへの経路が解明される可能性がある。カエル、スッポンなどには壁細胞が無数に存在し、この段階ではもう生物の胃には、不可欠な細胞になっているようである。ヒトでは、胃のほかにもメッケルの憩室内にも壁細胞が分布している。壁細胞の寿命は他の上皮細胞に比較して異常に長い(約4ヵ月)、構造が複雑(細胞膜が細胞内に陥入)、隣接する上皮細胞との連絡が全くない。 $H^+K^+-ATPase$ には、 $\alpha$ 、 $\beta$ -サブユニットがあるが、酵母の $\alpha$ -サブユニットと類似している。「細胞の生物学」の図を見ていると、この壁細胞、生物体に必然的に発生したというよりも、偶然に、生物、例えば腔腸動物の腸に $H^+K^+-ATPase$ を有する細菌、あるいは酵母などの微生物が共生し、 $H^+K^+-ATPase$ の遺伝子を寄生生物に移行した可能性が考えられた。酵母の $H^+-ATPase$ のアミノ酸配列はヒトの $H^+K^+-ATPase$ に極めて類似している。今後、進化の枝を下流に辿り、各種生物の $H^+-ATPase$ 、及び $H^+K^+-ATPase$ を比較検討することにより、ヒトの $H^+K^+-ATPase$ への経路が実証されることにより、壁細胞の存在が必然か偶然かが証明されるであろう。なお、「細胞の分子生物学」の細菌の図のある頁から400頁ほどあとに、主細胞、壁細胞、小腸細胞の模式図が掲載されていたが、タイトルには、「消化管の上皮内層にみられる専門化した細胞の例。上皮層では、しばしば異なる型の細胞が隣接して存在している」と書いてあり、壁細胞に関する記述は全くなかった。この細菌と壁細胞の機能の類似性に関しての指摘は筆者が最初のような<sup>28,29)</sup>。なお、筆者が仮説を英文論文で発表後、「細胞の分子生物学」と同じ程度厚手の書「細胞」の編集者で、遺伝学者であるMITのレヴァイン教授からメールが入り、仮説に興味があるので、その後の進展を知らせて欲しいとあった。

#### 15. 異説「進化論」

ダーウィンの進化論の発表以来、実に多数の仮説が提案され、われわれ人類の起源の追求が鋭意進められている。最近では、米国のグールドによる断続平衡説、大野 乾による遺伝子重複説など、説得力のある仮説が報告されている。進化論の中でも、最

も基本的かつ重要な点は、すべての原始生物がごく短期間に、一気に誕生したとされるカンブリア期の大爆発であるとされている。恐らく天変地異の環境下において、種々の原核生物あるいは真核生物などの単細胞の遺伝子が集合し、多細胞生物に進化したと推定されている。問題は、最初にできた集合体は、一種類であったのか、あるいは地上に生物の種類に対応する無数の集合体であったのかである。もし、最初の遺伝子集合体が一種類だけ存在したと仮定すれば、大筋において、今日の進化論で説明がつく。しかし、遺伝子集合体が、多数あるいは無数あったと仮定すると、その数だけ固有の生物に進化した可能性も考えられる。アリはアリとなる遺伝子の集合体から出発し、カエルはカエルとなる遺伝子の集合体から出発し、キリンはキリンとなる遺伝子の集合体から出発し、サルはサルとなる遺伝子の集合体から出発し、そしてヒトはヒトとなる遺伝子の集合体から出発したことになる。サルとヒトの遺伝子は、98—99%類似（逆に言うと、1—2%の差）のため、同じような進化の経過を経た上で、ある期間、100万年とも500万年とも言われる歳月の経過で、最終的にチンパンジーと1—2%の差の遺伝子が発現し、ヒトが誕生したのではないか。要するに、われわれヒトはチンパンジーとは、発生起源が本質的に異なるのではなからうか。もしこの仮説が正しければ、現在チンパンジーからヒトへと進化したとされる同じ期間が経過したとしても、今後チンパンジーがヒトへと進化することは絶対にははずだ。最も遺伝子集合した生物が、まだ完成した姿にまで到達していない可能性は、未発見の星雲と同じくらい、十分にあるので、いつの日かエイリアン的な新種が地球にも発生するかもしれない。ヒトのDNAの中には、ジャンク遺伝子が多数あるが、本当にジャンクなのであろうか。グルドの言う断続平衡期の区切りがつかうとき、そのジャンク遺伝子が機能し始め、この地球にもエイリアンまがいの生物が誕生する可能性も否定できないと思う。大学院時代、水野伝一教授の講義で「生命誕生」の熱い話を聞き非常に感銘したが、将来筆者の研究テーマに繋がるとは、当時夢にも思わなかった。

以上妄言多謝の感もあるが、恩師に与えられたテーマ「慢性潰瘍の研究」は「人類の起源」にまで進化したことになる。これから研究を始める若い人

への餞の言葉になるが、上司から与えられた研究テーマはじっくりと腰を落ち着けて研究を進めることだ。そうすれば、テーマの進展は勿論、予想外の発見や、仮説の提案にまで至る可能性があると言うことである。与えられたテーマを軽々に放棄する若い人もいるが、粘り勝ちもあり、また空前の発見に巡りあえることもあろう。言うまでもなく、「セレンディピティー」や「擬セレンディピティー」は、誰にでも訪れると思う。剣聖といわれる宮本武蔵、「余の人生後悔することなし」、と述べている。60余年の生涯において、持てる全時間「一剣を磨く」に賭けたようだ。研究者も、後年振り返って後悔なし、と言えるためには、武蔵と同じく、持てる全時間を研究に注げば、天賦の能力にもよるであろうが、それなりの成果を上げられるであろう。筆者も、大学院に進学して以来今日まで、実験室における滞在時間に関しては、後悔することは全くない。これから研究を始める若い人は、朝から晩まで、よしんば夜中に廊下で転ぶことがあっても、実験時間だけは存分に使用して欲しいものだ。

## 16. エピローグ

以上、この40年間、ラットを使用した胃潰瘍モデルの作製に始まり、新規薬物の効力評価や治癒機構の解明、イヌを使用した胃液分泌の研究、スナネズミを使用したピロリ菌感染の研究をしてきた。また各種遺伝子改変マウスを使用し、若干の成果も得た。加えて、「壁細胞の起源」、「進化論」にまで思いが至った。長い間実験中心の研究を続けたが、今後は広く分子生物学系の文献を渉猟しながら、せめて仮説は徹底的に考察を加えて、いずれ一冊の書に纏めたいと思っている。その末尾には、将来この仮説が実証されることを希望して、もう一度リシュエの言葉をもじって、以下のように記すつもりである。「私が仮説を思いついたのは、深淵な思考の結果ではなく、まさに幸運としか言いようのない単純明瞭な一枚の図の観察からです。あえて私にいい所があったとすれば、それは、私の目に飛び込んできた赤地に白文字で書かれた「ATP」という字をしっかりと見たというだけです」。

最後に、筆者に研究テーマを提示され、ご指導頂いた恩師高木敬次郎先生を初め、粕谷 豊先生、渡邊和夫先輩、石井靖男先輩、また常日頃ご指導、激励を頂いている福田英臣先生、亀山 勉先生を始

め、東大薬学部薬品作用学教室の諸氏から頂いた長年に亘るご厚誼に対し、深甚なる謝意を表します。また、京都薬大応用薬理学教室で共に研究した竹内孝治先生（現京都薬大薬物治療学教室教授）、天ヶ瀬紀久子助手、大学院生、学生諸君に心から感謝の意を表します。

#### REFERENCES

- 1) Takagi K., Kasuya Y., Watanabe K., *Chem. Pharm. Bull.*, **12**, 465–472 (1964).
- 2) Takagi K., Okabe S., *Jpn. J. Pharmacol.*, **18**, 9–18 (1968).
- 3) Roberts R. M., “Serendipity, Accidental Discoveries in Science,” Wiley, New York, 1989, pp. 1–X11.
- 4) Takagi K., Okabe S., Saziki R., *Jpn. J. Pharmacol.*, **19**, 418–426 (1969).
- 5) Richet C., “Anaphylaxis. In Nobel Lectures. Physiology or Medicine 1901–1921,” Elsevier Publication Co., Amsterdam, 1967, pp. 473–490.
- 6) Okabe S., Roth J. L. A., Pfeiffer C. J., *Am. J. Dig. Dis.*, **16**, 277–284 (1971).
- 7) Tsukimi Y., Okabe S., *Jpn. J. Pharmacol.*, **66**, 105–114 (1994).
- 8) Fukawa K., Kawano O., Misaki N., Uchida M., Irino O., *Jpn. J. Pharmacol.*, **33**, 175–179 (1983).
- 9) Uchida M., Kawano O., Misaki N., Saitoh K., Irino O., *Chem. Pharm. Bull.*, **37**, 805–807 (1989).
- 10) Wang J. Y., Yamasaki S., Takeuchi K., Okabe S., *Gastroenterology*, **96**, 393–402 (1989).
- 11) Hirose H., Takeuchi K., Okabe S., *Gastroenterology*, **100**, 1259–1265 (1991).
- 12) Amagase K., Yokota M., Okabe S., *J. Physiol. Pharmacol.*, **54**, 349–360 (2003).
- 13) Marshall B. J., Warren J. R., *Lancet*, **1**, 1273–1275 (1983).
- 14) Takahashi S., Keto Y., Fujita H., Muramatsu H., Nishino T., Okabe S., *Dig. Dis. Sci.*, **43**, 754–765 (1998).
- 15) Watanabe T., Tada M., Nagai H., Sasaki S., Nakano M., *Gastroenterology*, **115**, 642–648 (1999).
- 16) Keto Y., Ebata M., Okabe S., *J. Physiol. (Paris)*, **95**, 429–436 (2001).
- 17) Ebata M., Keto Y., Okabe S., “Gut-Brain Peptides in the New Millennium,” ed. by Tache Y., CURE Foundation, Los Angeles, 2002, pp. 397–411.
- 18) Li T., Okabe S., *J. Gastroenterol. Hepatol.*, **13**, S185–S189 (1998).
- 19) Keto Y., Ebata M., Tomita K., Okabe S., *Dig. Dis. Sci.*, **47**, 837–849 (2002).
- 20) Aihara T., Nakamura E., Amagase K., Tomita K., Fujishita T., Furutani K., Okabe S., *Pharmacol. Therap.*, **98**, 109–127 (2003).
- 21) Kobayashi T., Tonai S., Ishihara Y., Koga R., Okabe S., Watanabe T., *J. Clin. Invest.*, **105**, 1741–1749 (2000).
- 22) Ogawa T., Maeda K., Tonai S., Kobayashi T., Watanabe T., Okabe S., *J. Pharmacol. Sci.*, **91**, 61–70 (2003).
- 23) Tanaka S., Hamada K., Yamada N., Sugita Y., Inagaki M., Falus A., Ohtsu H., Watanabe Y., Nagy A., Okabe S., Ichikawa A., *Gastroenterology*, **122**, 145–155 (2002).
- 24) Furutani K., Aihara T., Nakamura E., Tanaka S., Ichikawa A., Ohtsu H., Okabe S., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **307**, 331–338 (2003).
- 25) Nakamura E., Kataoka T., Furutani K., Jimbo K., Aihara T., Tanaka S., Ichikawa A., Ohtsu H., Okabe S., *Am. J. Physiol.* **287**, G1053–1061 (2004).
- 26) Aihara T., Fujishita T., Kanatani K., Furutani K., Nakamura E., Taketo M. M., Matsui M., Chen D., Okabe S., *Gastroenterology*, **125**, 1774–1784 (2003).
- 27) Wang T. C., Dangler C. A., Chen D., Goldenring J. R., Koh T., Raychowdhury R., Coffey R. J., Ito S., Varro A., Dockray G. J., Fox J. G., *Gastroenterology*, **118**, 36–47 (2000).
- 28) Okabe S., *J. Clin. Gastroent.*, **25**, S141–S148 (1997).
- 29) Okabe S., *Chinese J. Physiol.*, **42**, 121–128 (1999).