

## 総 説

# ヘリコバクター時代のストレスと胃粘膜傷害を考える！

浜松赤十字病院 内科

永橋正一, 寺田総一郎

慶應義塾大学医学部 消化器内科

鈴木秀和, 石井裕正

### Key words

*H.pylori*, 情動ストレス, 胃粘膜傷害

### はじめに

最近の社会環境においては、いわゆるストレスと病気についての関心が高まっている。なかでも胃粘膜は、重要な標的臓器であり、その原因として、*H.pylori*感染、ストレス、NSAIDsとの関連が重要であると言われている。そもそも、ストレスと胃粘膜傷害との関係については古く、1936年、Selyeの「ストレス学説」として精神的肉体的ストレスが、胃酸分泌や胃粘膜傷害に関与することが唱えられた。また、1995年1月に発生した阪神淡路大震災はマグニチュード7.2の都市型直下型地震であったが、その後の被災地におけるいわゆるストレスの多い環境下で、胃潰瘍患者の発症が高率であったとの報告がなされ、ストレスと胃粘膜傷害の関係が再認識された<sup>1)</sup>。この報告では、ストレスによる胃潰瘍の発症率は*H.pylori*感染者で高率であり、*H.pylori*陰性者では一人もいなかったとしている。しかし、ストレスによる胃粘膜傷害の機序については不明な点も多かった。小川ら<sup>2)</sup>は1963年にcommunication box法を開発し、情動ストレスによる生体反応の評価系を確立しており、この方法を用いることにより、社会的心理的ストレスを定量化できると考えられる。最近われわれは、この方法を用い、*H.pylori*感染時のストレスの影響について検討している。一方、胃粘膜傷害の原因として*H.pylori*感染が重要であることは既に多くの報告がなされている。とくに*H.pylori*がウレアーゼ依存性の反応の結果放出するアンモニア(NH<sub>3</sub>)と白血球由来の活性酸素の

反応が胃粘膜傷害に重要である。しかし、*H.pylori*感染とストレスの関係についてはいまだ明らかにはされていない。これまでわれわれは、NH<sub>3</sub>を前投与したマウスにcommunication box法を用いて情動ストレスを負荷し、胃粘膜傷害を作製することにより、胃内NH<sub>3</sub>とストレスの関係について検討した<sup>3) 4)</sup>。NH<sub>3</sub>の負荷だけでは粘膜傷害は僅かであるが、情動ストレスをさらに負荷した条件下では、多発性の出血性びらんが発症した。このことから、ストレスという病因と、歴史的には新しい*H.pylori*感染が相加的に作用して、胃粘膜病変形成に寄与することが示唆された。

### 情動ストレスと胃粘膜傷害

ストレスが消化性潰瘍の発症や再発に密接な関係をもつことは日常臨床しばしば経験することである。ストレス反応は基本的には視床下部-下垂体-副腎皮質系(Hypothalamo-Pituitary-Adrenal axis:HPA axis)の反応に、自律神経系、内分泌系、免疫系などが相互に関連しあっていると考えられている。脳出血や熱傷など生体へ強い刺激・ストレスが加わり、その反応として中枢神経系が緊張した状態で、消化性潰瘍が生じることは1800年代より知られており、Rokitansky, Cushing<sup>5)</sup>, Curling<sup>6)</sup>らの学説として有名である。1931年Curlingは動物実験で、迷走神経の機能亢進による胃液分泌の亢進と、胃筋層の攣縮による限局性の血管障害を潰瘍形成の原因とし、著明な胃液の分泌亢進と高ガストリン血症を伴うと報告した。また、Lu<sup>7)</sup>は、脳血管障害や集中治療を要する患者での上部消化

管出血の予防には胃酸分泌の抑制が重要であり、 $H_2$ ブロッカーの有用性を報告した。一方、1978年房木ら<sup>8)</sup>は、重症外傷例における消化性潰瘍について、胃酸の分泌亢進や高ガストリン血症はなかったとし、洲崎ら<sup>9)</sup>は、AGML(acute gastric mucosal lesion)を合併した蘇生症例において胃酸分泌はむしろ抑制されていたと報告している。吉田ら<sup>10)</sup>のラット熱傷ストレスモデルでも胃粘膜pHは上昇し、いずれもCurlingの動物実験とは異なる報告をしている。しかし、ストレスの中でも精神神経学的要素に限局して論じる場合、これを説明することは非常に困難である。1972年並木ら<sup>11)</sup>は、精神的ストレスにおいてのみでも、いわゆる急性胃粘膜傷害が認められたと報告している。ストレスによる胃粘膜傷害の機序は、自律神経系、とくに迷走神経系による胃運動亢進、酸やペプシンの分泌亢進、微小循環系における細動脈の収縮、拡張、過拡張による、内皮、血小板、白血球などの活性化、血管透過性亢進、漏出性出血、ステーシスなどの一連の傷害過程が観察される。中でもcorticotropin-releasing hormone (CRH) は消化管運動機能に顕著な影響を与えるといわれており、胃運動に対しては抑制的に作用すると言われている<sup>12)</sup>。これに伴い局所粘膜では、さまざまな生理活性物質が関与する。吉川ら<sup>13)</sup>は、水浸拘束ストレス潰瘍モデルにおいて、胃粘膜の虚血-再灌流(ischemia-reperfusion)により生じる、活性酸素が重要であると報告している。この生体内での活性酸素の産生源は、血管内皮細胞のヒポキサンチン-キサンチンオキシダーゼ系と好中球のNADPHオキシダーゼ系が重要と考えられており、スーパーオキシドディスムターゼ(SOD)やカタラーゼなどの活性酸素消去剤により胃粘膜病変形成が抑制されることが知られている。また、森下ら<sup>14)</sup>は、ストレスによる胃粘膜傷害の発症を自律神経学的・微小循環学的に検討しており、ストレスにより交感・副交感のどちらが刺激されても、胃粘膜局所ではコリン作動性神経過剰刺激状態となること、血管内皮上に接着した好中球由来のフリーラジカルが重要であるとしている。このように、ストレスによる胃粘膜傷害では攻撃因子としての酸分泌亢進だけでなく、自律神経学的・微小循環学的な

要因が重要である。

## *H. pylori*による胃粘膜傷害作用 — ニトロソ化合物の反応から —

*H. pylori*は、高いウレアーゼ活性を有し<sup>15)</sup>、酸により活性化され尿素を分解して $NH_3$ を産生する。胃粘膜表面の $NH_3$ の増加は細胞内pHの上昇を引き起こし、これが次には細胞内カルシウムの上昇とカルシウムシグナル依存現象の引き金となる。これが細胞傷害作用を引き起こし炎症性細胞浸潤の前触れになる可能性がある。*H. pylori*感染者では、胃液中の $NH_3/NH_4$ 濃度は15mMと健常者の8mMに比べ有意に高く<sup>16)</sup>、*H. pylori*による粘膜傷害因子のひとつと考えられている<sup>17)~20)</sup>。

$NH_3$ は胃腔内では胃酸(HCl)と結合し $NH_4Cl$ になるが、一部解離してアンモニウムイオン( $NH_4^+$ )、 $Cl^-$ を生成する

アルカリ性 酸性



$NH_3$ 、 $NH_4^+$ 比率はpHに依存して変動し $NH_3$ のpKaが9.3であることから、アルカリ環境下では $NH_4^+$ に比較して $NH_3$ の存在率が高まることが知られている。例えば、pH4の環境において、10mM濃度の $NH_4Cl$ があっても、実際の $NH_3$ 濃度は低いであろうが、酸分泌の低下などからpH7になった場合、 $NH_3$ 濃度は1,000倍上昇する。つまり、 $NH_3$ の傷害作用を考える場合、胃内pHが上昇していることが重要になる。鈴木ら<sup>21)</sup>は、 $NH_4Cl$ 溶液、 $NH_3$ 溶液の灌流実験にて、胃十二指腸粘膜傷害作用について報告しているし、また、最近の*H. pylori*感染者にプロトンポンプインヒビターの長期投与を行うと胃粘膜萎縮が進行すること<sup>22)</sup>、ラットに $NH_3$ の長期投与を行うと胃粘膜萎縮が進展すること<sup>23)</sup>、 $NH_3$ による胃粘膜傷害が胃内pHの高い環境下において増強されること<sup>24)</sup>、などの報告がされている。胃内のpHの上昇により、粘膜側の $NH_3$ が胃粘膜上皮細胞内に容易に移行し、胃粘膜防御能を著明に低下させる機序もある<sup>25)</sup>。胃粘膜防御能の1つである胃粘膜表層粘液が*H. pylori*感染胃では減少し、その傷害に $NH_3$ が関連するとも言われている<sup>26)</sup>。一方、川野ら<sup>17)</sup>は、

ラットの実験でNH<sub>3</sub>が胃粘膜表層細胞ミトコンドリア酸素呼吸を抑制することにより、粘液産生が抑制されるとしている。また、このNH<sub>3</sub>と好中球由来の次亜塩素酸アニオンが反応し、より細胞毒性の強いモノクロラミン (NH<sub>2</sub>Cl) が生成され胃粘膜細胞傷害が起こることはすでにわれわれが報告しているところである<sup>27)~29)</sup>。

### 胃粘膜防御機構

ヒトは昔から大なり小なりストレス環境下で生活してきたわけであるから、ストレスのたびに腹痛や吐き気、嘔吐が出現していたのではたまったものではない。皆がそうならないのは、おそらくこれを回避するための防御機構があるのではないかと考えられる。1856年にBernardら<sup>30)</sup>は、胃粘膜には防御機構があることをすでに提唱しており、さらに1975年には、Robertら<sup>31)</sup>がcytoprotectionという呼び名で、胃粘膜には胃酸によっても自己分解されない粘膜防御機構がそなわっていると報告した。cytoprotection因子としてプロスタグランジン、粘液(ムチン)、Hepatocyte growth factor (HGF)をはじめとする胃粘膜増殖因子、熱ショック蛋白質(heat shock protein: HSP)、ガストリン、NOやエンドセリン等が報告されている。一般にストレスを受けると、交感神経系が優位に作用する。従ってこの刺激は脳の前頭葉または視床下部を刺激して交感神経系の中枢である視床下部後部より内臓神経を介して胃の細動脈を攣縮させ、虚血あるいは虚血-再灌流などにより胃粘膜が脆弱化する。おそらく大量の胃酸が存在すれば、急性胃粘膜傷害や急性胃潰瘍が出現するのであろう。ところが、この時、副交感神経系は、その中枢である視床下部前部より迷走神経を介して胃酸の分泌や胃壁運動を抑制することにより、傷害粘膜が大量の胃酸にさらされることから回避するという自己防衛のシステムが確立されているのである。さらに、胃粘膜微小循環は胃粘膜防御機構として最も重要と考えられている。その調節には血管内皮由来の一酸化炭素(NO)やエンドセリン、血管新生因子などが関与している。例えば、NOは血管内皮由来の血管拡張因子

であるが、これが活性酸素の一つであるスーパーオキシド(O<sub>2</sub><sup>-</sup>)により不活化されると血管収縮が増強する。また、NOは接着分子の発現や活性を抑制することにより好中球の血管内皮への接着を抑制している<sup>32)</sup>が、NOの不活化により好中球を介した組織傷害が増悪する。好中球の血管内皮への血管新生因子の1つであるbasic fibroblast growth factor (bFGF)は活動性潰瘍の周辺粘膜では健常胃粘膜のそれに比べて低下しており、酸に対して不安定なbFGFは酸分泌抑制剤の投与により増加し潰瘍治癒過程が促進すると言われている。また最近、木下ら<sup>33)</sup>は、ガストリンには酸分泌促進作用のほかに、cytoprotection作用の一つとして胃粘膜上皮の増殖作用があることを報告している。いずれにしても、外的刺激がストレスのみであれば、個々の差はあっても一時的な胃粘膜傷害で済んでいたのかもしれない。ところが、*H. pylori*の存在が、さらに病態を複雑にしているのである。*H. pylori*は胃粘膜細胞傷害性のあるNH<sub>3</sub>を産生するが、通常の胃内は強酸性のため、そのほとんどが細胞傷害性のないNH<sub>4</sub><sup>+</sup>として存在する。ところが、ストレス下においては胃酸の分泌は抑制されているために胃内環境はアルカリ性となり細胞傷害性のあるNH<sub>3</sub>の濃度が高まり、ストレスにより脆弱化した粘膜にこのNH<sub>3</sub>がとどめをさすのである。しかもその二次産物であるNH<sub>2</sub>Clも粘膜傷害をさらに助長するというわけである。従って、*H. pylori*存在下においては、ストレスが続く限り慢性的に胃粘膜傷害が続くというわけである。また、胃粘膜傷害の過程において、その発生までは防御因子としてのcytoprotectionが重要であり、粘膜傷害が起ってからでは胃酸が、その後の粘膜修復に大きく影響してくるのであろう。従って、胃潰瘍治癒において、原因がなんであれ、酸分泌抑制剤が効果的なのはこのためではないかと考えられる。阪神淡路大震災下のストレス潰瘍ではその修復にHGFの関与が報告されている<sup>34)</sup>。しかし、これらさまざまな物質が胃粘膜の恒常性の維持にどのように作用し影響しているのかについてはほとんど知られておらず、今後の研究が必要である。

ストレス蛋白質(HSP)が初めて登場したのは

1990年, N. J. Holbrookらの「HSPは生体ストレス反応に伴って, 特定の組織に誘導される」という報告である。従って胃粘膜に限らず全身の細胞や臓器に誘導され, なかでもHSP70は, ストレスのような環境変化時に出現し, 酵母からヒトまで保存された遺伝子産物であるといわれている。六反ら<sup>30)</sup>は, 水浸拘束ストレス下の胃粘膜などでHSP70が上昇し胃粘膜保護的に作用したとしている。低蛋白食群, 副腎摘出群, 迷走神経切離群ラットを用いた水浸拘束ストレスモデルでは, 低蛋白食群, 副腎摘出群では, HSP70mRNAは誘導されず, 重篤な胃粘膜傷害が発生したのに対して迷走神経切離群ではHSP70mRNAが誘導され胃粘膜傷害は起こらなかったとしている。つまり胃粘膜でのストレス反応, HSP誘導反応は, 局所反応というよりはむしろ, HPA axisと交感神経-副腎髓質系を介する全身性のストレス反応であるともいえるようである。その制御は, 特に $\alpha_{1A}$ アドレナリンレセプターを介してheat shock factor 1(HSF1)という転写因子の活性化により転写レベル・mRNAの合成の段階でコントロールされていると報告している<sup>30)</sup>。またHSPには, アダプテーションという特徴があり, あらかじめ弱いストレスでHSPを誘導しておくこと, 次に強いストレスを加えても傷害の程度が軽くなるという特徴をもっている。また, HSPの胃粘膜保護作用は, 動物実験において, 低容量アスピリンを20日間投与した群ではプロスタグランジン(PG) $E_2$ は著明に低下したが, HSP72は有意に増加した, という報告があり, PGとは独立した機序であると考えられる。

### 情動ストレスと*H. pylori*による胃粘膜傷害機序

従来, ストレスが原因と考えられていた胃潰瘍が, *H. pylori*の登場以来, そう簡単ではなくなった。一般的に浸透している「ストレスで胃が痛くなる」というのは, いわゆるAGMLや急性胃炎が起っていると考えられる。しかし, 慢性のあるいは再発性の胃潰瘍では, ストレスが原因だと考えられていても, 除菌をすればそのストレスを回避せず, 従来の生活(ストレス下)を継続しても,

ほとんどの潰瘍は再発しなくなる。この事実は, *H. pylori*感染下においては胃粘膜は常時慢性の炎症状態にあり, そのため正常胃よりストレスで胃粘膜傷害が生じやすいのではないかと。そこでわれわれは, 動物実験を行い情動ストレスと*H. pylori*による胃粘膜傷害の関係およびその傷害機序について検討した。情動ストレスモデルとしてCommunication Box法を用いた(写真1)(図1, 消化器科 32:329より引用)。その結果, 情動ストレスによってNH<sub>3</sub>を前投与した群(*H. pylori*感染群に相当)は, 蒸留水を前投与した群(非感染群)よりも胃粘膜傷害が強く出現する。胃粘膜内の好中球活性の指標となるMPO活性や過酸化脂質生成量はNH<sub>3</sub>投与群で有意に高値を示し, その胃粘膜傷害機序には活性酸素の関与が示唆される。つまり, *H. pylori*由来のNH<sub>3</sub>による胃内アルカリに加えて, 情動ストレスによる胃酸の分泌低下により胃内はますますアルカリ環境となり, NH<sub>3</sub>の細胞毒性が強まる。また, その二次産物である, より細胞毒性の強いモノクロラミンにより粘膜が傷害される。NH<sub>3</sub>は, 胃粘膜防御因子としてのHSP発現を抑制することから, 胃粘膜傷害が起こるものと考えられ, *H. pylori*感染胃では, ストレス性急性胃粘膜傷害(AGML)を容易に惹起しやすいというわけである。

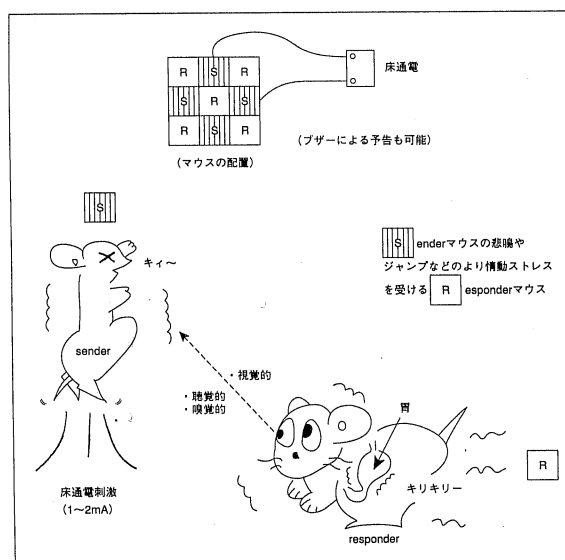


図1 communication box法による情動ストレス負荷モデル S:sender, R:responder

## 分子遺伝学からみたストレス脆弱性

分子遺伝学は遺伝子における多型，すなわち遺伝子型と表現型との関連を探る方法論である．この多型の違いにより心理的ストレスに対する反応性が規定されると考えられている．この反応を規定しているものを気質 (temperament) という．情動ストレスに対する脆弱性と密接に関連している気質の遺伝子の研究が最近注目をあびている．気質は，量的，連続的概念とされ，分子遺伝学的に，ある特定の気質を量的に測定し，ある特定の遺伝子多型が関連するかどうかを検定する分野である．例えば，セロトニン・トランスポーター (5-HTT) 蛋白は，その遺伝子の配列多型によりL/L型，S/S型，S/L型があり，1996年にLeschら<sup>37)</sup>は，この多型とパーソナリティとの関連では，S/SまたはS/Lの遺伝子型を持つ個体は，L/Lの個体に

比べて，神経症的傾向が強く，不安，抑うつと関連性があったと報告している．また，Ebsteinら<sup>38)</sup>は，認知・感情などに関与する辺縁系に強く発現するドーパミンD<sub>4</sub>受容体の多型と気質の関連について報告し，多型の違いにより気質に一定の方向性があったとしている．

## nociceptin欠損マウスを用いた新しい情動ストレス動物モデル

さらに，今後の情動ストレス動物モデルとして nociceptin欠損マウスに注目したい．nociceptin<sup>39)~41)</sup>はオピオイドレセプターのホモログに対する新しいペプチドで，ストレスに対する行動科学的あるいは知覚的反応を緩和するといわれている．nociceptin欠損マウスはストレスに易反応性である．また，nociceptin受容体ノックアウトマウス

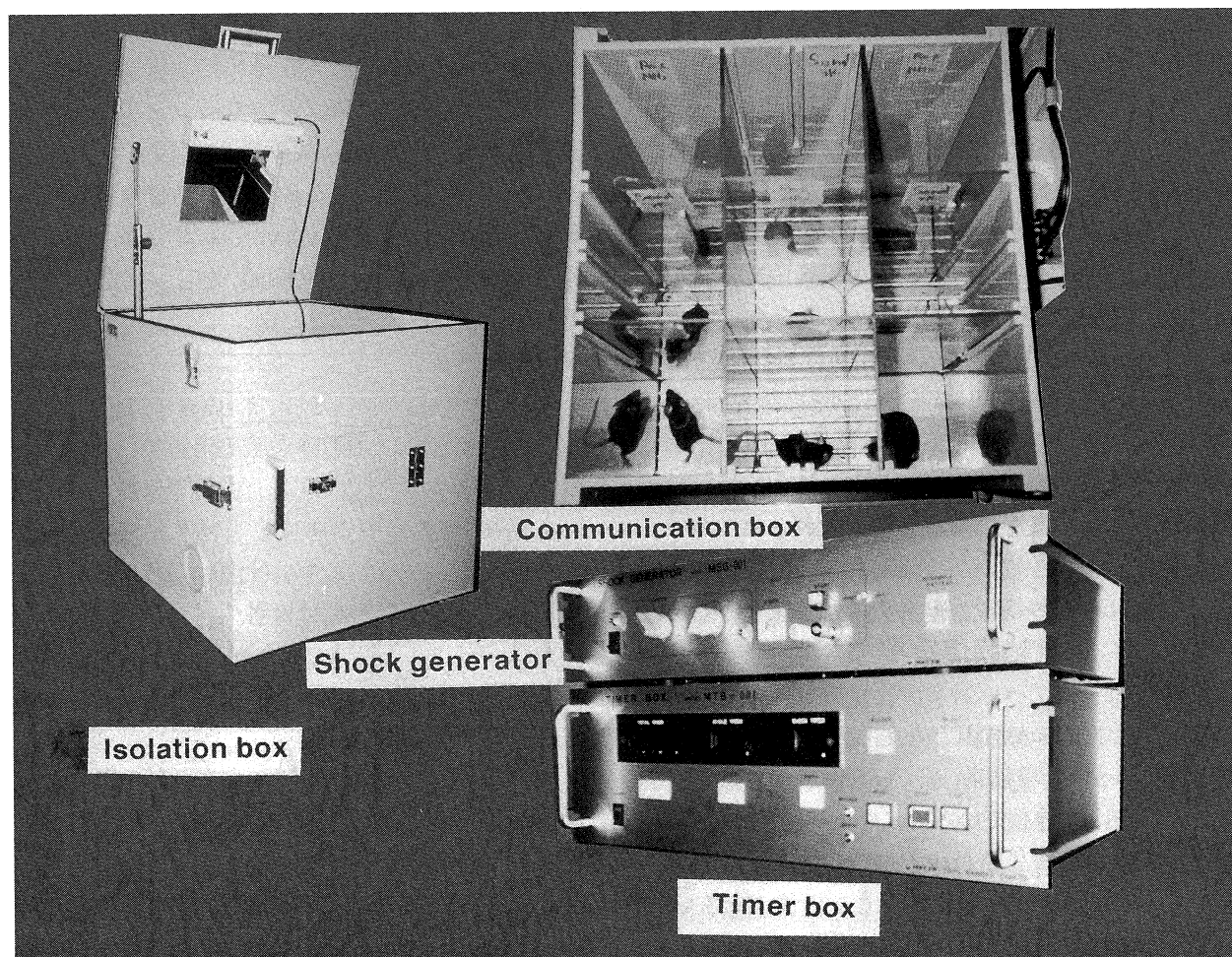


写真1 Communication box paradigm (Communication box, Shock generator, Isolation box, timer-boxより構成される)

では、空間認知力が亢進し、いわゆるストレス刺激が逆に過剰になると想定される。Communication Box法にnociceptin受容体ノックアウトマウスを用いることにより、この情動ストレス認知回路の違いによる胃粘膜のストレス反応の変化を解明できると思われる。今後、*H.pylori*や*H.pylori*由来因子に情動ストレスの加算によって発現される胃粘膜病変が、nociceptin受容体の変化で、いかに修飾されるかを検討することで、胃粘膜傷害機転がより解明できるであろう。

### おわりに

ストレスによる胃粘膜傷害は、古いテーマであるが、最近確立された*H.pylori*の概念を入れ、いわゆる*Helicobacter*時代のストレス性胃症の検討が重要であると考えられる。

### 文 献

- 1) Fukuda Y. Patients who had successful eradication of *H.pylori* did not experience relapse of ulcer after psychological stress due to the great Hanshin earth quake [abstract]. DDW ; 1996 ; Sanfransisco.
- 2) 小川暢也, 桑原 寛. 情動のコミュニケーション. 精神身体医学 1966 ; 6 : 352-356.
- 3) 永橋正一, 鈴木秀和, 宮沢正治ほか. Communication box法による情動ストレスと胃内アンモニア- *H.pylori* 関連胃粘膜傷害発現機序の検討. 消化器心身医学 2000 ; 7(1) : 50-54.
- 4) 鈴木秀和, 永橋正一, 宮沢正治ほか. *H.pylori* 感染とストレスによる胃粘膜病変. 適応医学 2000 ; 4 : 22-28.
- 5) Cushing H. Peptic ulcers and the interbrain. Surg Gynecol Obstet 1932 ; 55 : 30-34.
- 6) Curling TB. An acute ulceration of the duodenum in case of burn. Medico-chirurgical Transactions 1842 ; 25 : 260-265.
- 7) Lu WY, Rhoney DH, Boling WB, et al. A review of stress ulcer prophylaxis in the neurosurgical intensive care unit. Neurosurgery 1997 ; 41(2) : 416-426.
- 8) 房木英之, 野口正彦, 益沢 学ほか. 急性胃潰瘍の診断. 胃と腸 1978 ; 13 : 185-194.
- 9) 洲崎文男, 山本俊郎, 杉山貢. 蘇生症例における胃粘膜病変と胃内pHの検討. 胃分泌研究会誌 1998 ; 30 : 43-46.
- 10) 吉田昌, 北島政樹, 池田義毅ほか. H<sub>2</sub>-blockerを中心とした胃酸分泌抑制剤による胃内PHおよび防御因子への影響について. 胃分泌研究会誌 1991 ; 23 : 107-110.
- 11) 並木正義, 諸岡忠夫, 河内秀希ほか. ストレス潰瘍についての臨床的研究. 精神心体医学 1972 ; 12 : 200-208.
- 12) Tache Y, Garrick T, Raybound H. Central nervous system action of peptides to influence gastrointestinal motor function. Gastroenterology 1990 ; 98 : 517-528.
- 13) 吉川敏一. ストレスと胃病変 (ストレスとフリーラジカル). Clinician 1992 ; 416 : 1047-1052.
- 14) 森下鉄夫, 中村正彦, 土屋雅春ほか. AGML発症におけるストレスの意義 - 自律神経学的・微小循環学的検討. 最新医学 1989 ; 44 : 2027-2034.
- 15) Ferrero RI, Hazell SI, Lee A. The urease enzymes of *Campylobacter pylori* and a related bacterium. J Med Microbiol 1988 ; 27 : 33-40.
- 16) 高橋信一. *Helicobacter pylori* 産生ウレアーゼの病因的意義. 日本臨床 1993 ; 51 : 79-83.
- 17) Kawano S, Tsujii M, Fusamoto H, et al. Chronic effect of intragastric ammonia on gastric mucosal structure in rats. Dig Dis Sci 1991 ; 36 : 33-38.
- 18) Tsujii M, Kawano S, Tsuji S. Mechanisms of gastric mucosal damage induced by ammonia. Gastroenterology 1992 ; 102 : 1881-1888.
- 19) Kawano S, Tsujii M, Tsuji S, et al. Effects of ammonia on *Helicobacter pylori*-associated gastric disease. Eur J Gastroenterol Hepatol 1993 ; 5(suppl.1) : S29-S33.

- 20) Koichi K. The effect of long term administration of ammonia to duodenal mucosa. The Journal of Jusen Medical Society 1993 ; 102 : 796-808.
- 21) 鈴木英夫, 城 卓志, 妹尾恭司ほか. *H.pylori* 由来NH<sub>4</sub><sup>+</sup> およびNH<sub>3</sub>の胃十二指腸粘膜障害作用. Ulcer Research 2000 ; 27(2) : 155-156.
- 22) Kuipers EJ, Lundell L, Klinkenberg-Knol EC, et al. Atrophic gastritis and *Helicobacter pylori* infection in patients with reflux esophagitis treated with omeprazole or fundoplication. N J Med 1996 ; 334 : 1018-1022.
- 23) Triebling AT, Korsten MA, Dlugosz JW, et al. Severity of *Helicobacter*-induced gastric injury correlates with gastric juice ammonia. Dig Dis Sci 1991 ; 36 : 1089-1096.
- 24) Yanaka A, Muto H, Ito S, et al. Effects of ammonium ion and ammonia on function and morphology of in vitro frog gastric mucosa. Am J Physiol 1993 ; 265 : G277-G288.
- 25) 鈴木英雄, 谷中昭典, 武藤 弘. *Helicobacter pylori* による胃粘膜上皮細胞傷害のメカニズム. Ulcer Research 1999 ; 26(1) : 48-52.
- 26) 志田幸久. *Helicobacter pylori* 感染と胃粘膜内PAS陽性粘液との関連について. 三重医学 1992 ; 36 : 165-170.
- 27) Suzuki M, Miura S, Suematsu S, et al. *Helicobacter pylori* associated ammonia production enhances neutrophil dependent gastric mucosal cell injury. Am J Physiol 1992 ; 263 : G719-G723.
- 28) Suzuki H, Mori M, Suzuki M, et al. Extensive DNA damage induced by monochloramine in gastric cell. Cancer Lett 1997 ; 115 : 243-248.
- 29) Suzuki H, Seto K, Mori M, et al. Monochloramine(NH<sub>2</sub>Cl) induced DNA fragmentation in gastric cell line, MKN45. Am J Physiol 1998 ; 275 : G712-G716.
- 30) Bernard C . Leo de physiologie experimentale applique a la Medicine. Vol. II Chap. 16. Bailliere et Fils ; 1856. p. 406-410.
- 31) Robert A, Schultz R, Nezamis J E, et al. Gastric antisecretory and antiulcer properties of PGE<sub>2</sub>, 15 methyl PGE<sub>2</sub> and 16,16 methyl PGE<sub>2</sub>. Gastroenterology 1976 ; 70 : 359-370.
- 32) Kubes P. N.O. donors prevent integrin-induced leukocyte adhesion but not P-selectin-dependent rolling in postischemic venules. Am J Physiol 1994 ; 267 : H931-H937.
- 33) 木下芳一, 数森秀章, 石原俊治. ガストリンによる胃粘膜上皮増殖の制御. Frontiers in Gastroenterology 2001 ; 6(4) : 19-27.
- 34) 松島由美, 木下芳一. *H.pylori* 感染におけるストレス起因性胃病変形成機序. 消化器科 1997 ; 25 : 361-363.
- 35) 六反一仁. ストレス研究はいま : 熱ショックタンパク質(ストレス蛋白質)をめぐって. 東京: 日本ブラックウエルサイエンス社 ; 1999.
- 36) Nissim I, States B, Hardy M, et al. Effect of glutamine on heat-shock-induced m-RNA and stress proteins. J cell Physiol 1993 ; 157 : 313-318.
- 37) Lesch KP, Bengel D, Heils A, et al. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. Science 1996 ; 274 : 1527-1531.
- 38) Ebstein R P, Novick O, Umansky R, et al. Dopamine D4 receptor (D4DR) exon III polymorphism associated with the human personality trait of Novelty Seeking. Nat Gene 1996 ; 12 : 78-80.
- 39) Manabe T, Noda Y, Mamiya T, et al. Facilitation of long-term potentiation and memory in mice lacking nociceptin receptors. Nature 1998 ; 394 : 577-581.
- 40) 野田幸裕, 間宮隆吉, 鍋島俊隆. ノシセプチン受容体の行動薬理的解析 ノックアウトマウスを用いた解析. 日本神経精神薬理学雑誌 1999 ; 19 : 73-78.
- 41) Anja K, Alexandra M, Stefan S, et al. Tar-

geted disruption of the orphanin FQ/  
nociceptin gene increases stress susceptibility  
and impairs stress adaptation in mice. Proc  
Natl Acad Sci USA 1999 ; 96 : 10444-10449.