

AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

心身医学 (1994.03) 34巻3号:249～255.

心身症の発症メカニズム ストレス潰瘍の発症メカニズムにおけるサイトカインの役割
—「免疫-脳-胃腸」軸の存在—

上原 聡、並木正義

Panel Discussion/Mechanisms of Onset in Psychosomatic Diseases

Role of Cytokines in the Pathogenesis of Stress Ulcer

—Possible presence of an “immune-brain-gut” axis

Akira Uehara, MD* Masayoshi Namiki, MD

Abstract

We have recently reported that interleukin-1 (IL-1), a cytokine produced mainly by activated monocytes and macrophages, protects the gastric mucosa against ulcerogenic stress and that this anti-ulcer action of IL-1 is mediated by the central nervous system. On the basis of these findings, we have proposed the possible existence of an “immune-brain-gut” axis, which may play an important role in the immunoneuroendocrine regulation of gastric mucosal protection.

In the present study, we addressed a mechanism whereby IL-1 exhibits its protective action for the gastric mucosa, using male Wistar rats weighing approximately 200 g. Recombinant human IL-1 β at various doses (1, 10 and 100 ng/rat) was i. c. v. administered. Central IL-1 inhibited gastric acid secretion in a dose-related manner in pylorus-ligated rats. This antisecretory action of IL-1 was completely diminished by pretreatment with indomethacin (2 mg/kg, i. p.), a blocker of prostaglandin (PG) biosynthesis. Similarly, the central injection of IL-1 dose-dependently suppressed gastric emptying in conscious rats. Interesting enough, however, the preinjection of indomethacin failed to alter the inhibitory action of IL-1 on gastric emptying, suggesting that the suppressive effects of IL-1 on gastric functions are mediated by different mechanisms, i. e., PG-dependent or PG-independent. Next, we examined the effects of IL-1 in experimental ulcer models: water-immersion restraint stress and intragastric administration of absolute ethanol. Central IL-1 protected the gastric mucosa against both ulcerogenic stimuli.

These results suggest that the mucosal protective effects of IL-1 depend largely on its inhibitory actions on gastric secretion and motility, two important aggressive factors in terms of the pathogenesis of ulcer formation, but it is also possible that other mechanisms including the PG system in the stomach may contribute to the anti-ulcer actions of IL-1. All these data imply that gastric ulcer is not simply a local disease in the stomach, but a general disease involving even the immune system, not to mention the brain. We firmly believe that these novel approaches from an immunoneuroendocrine point of view will bring out a breakthrough for a better understanding of the pathogenesis and pathophysiology of stress ulcer, which in turn will lead to the development of new therapeutic strategies.

* Department of Internal Medicine (III), Asahikawa Medical College

Address Akira Uehara: Department of Internal Medicine (III), Asahikawa Medical College, 4-5 Nishikagura, Asahikawa City, Hokkaido 078, Japan.

ストレス潰瘍の発症メカニズムにおける

サイトカインの役割

—「免疫-脳-胃腸」軸の存在—

上原 聡* 並木 正義

I. はじめに

最近の研究により、神経内分泌系で産生される脳ホルモン・神経ペプチドが免疫機能を調節すること、逆に免疫系で産生されるサイトカインが中枢神経系に影響を及ぼすことが明らかになってきた。そして、これらの研究成果はいわゆる「免疫神経内分泌学」や「精神神経免疫学」と呼ばれる学際的な新しい学問領域を拓きつつある。この一環として我々は、ここ数年間にわたり、ストレス関連疾患の発症機序や病態生理の解明を目指して、免疫神経内分泌学的側面からの研究を精力的に展開してきた¹⁾。特に、免疫系で産生されるサイトカインのインターロイキン-1 (IL-1) の中枢神経系に及ぼす作用について種々の観点から検討してきた。

IL-1は免疫系が活性化された時に産生される代表的なサイトカインであるが、本来の免疫調節作用の他に、中枢神経系に対して様々な生物活性を持つことが明らかにされつつある。我々は、IL-1がストレス反応の中軸をなす視床下部-下垂体-副腎皮質系を賦活化すること²⁻⁵⁾や、摂食行動を抑制すること⁶⁻⁷⁾を見出した。

ストレス学説の提唱者である H. Selye が、ストレスレッサーによって生じる3徴候として、胃潰瘍、胸腺萎縮および副腎皮質肥大を指摘しているように、ストレス潰瘍は代表的なストレス関連疾患である。また、潰瘍は、「心身症とは身体障害で、その発症や経過に心理社会的因子の関与が認めら

れる病態をいう。ただし、神経症やうつ病など、他の精神障害に伴う身体症状は除外する」と定義される心身症⁸⁾の典型的な疾患とされている。

しかし、免疫系の胃機能や潰瘍発生に及ぼす作用についてはほとんど研究されていない。我々は IL-1 の中枢作用に関する研究を進める中で、IL-1 が幽門結紮ラットにおいて胃酸とペプシン分泌を強力に抑制すること⁹⁻¹⁰⁾、およびこの胃分泌抑制作用が中枢神経系を介することを発見した¹⁰⁻¹¹⁾。加えて、IL-1 の前投与によって水浸拘束ストレス潰瘍の発生が用量依存性に抑えられることを見出した¹¹⁻¹²⁾。そこで本研究では、ストレス潰瘍の病態生理を免疫神経内分泌学的側面から追求する目的で、IL-1 の胃機能および胃粘膜防御系に及ぼす作用について多角的な検討を加えた。

II. 材料と方法

1. 試薬

IL-1 製剤として、遺伝子組み換え型ヒト IL-1 β (大塚製薬) を使用した。IL-1 は投与する直前に生理食塩水に溶解して側脳室内 (10 μ l) へ投与し、対照群には同量の生食を投与した。一部の実験では IL-1 の腹腔内投与でも検討した。インドメサシンは7%炭酸水素ナトリウム水に溶解して後に腹腔内へ投与した。無水エタノールは胃ゾンデを用いて胃内へ投与した。

Key words: cytokine (サイトカイン), interleukin-1 (インターロイキン-1), "immune-brain-gut" axis (「免疫-脳-胃腸」軸), stress ulcer (ストレス潰瘍), immune system (免疫系)

* 旭川医科大学第3内科 (上原 聡: ☎078 北海道旭川市西神楽4線5号3-11, 旭川医大第3内科)

2. 実験動物と飼育条件

体重約 200 g の Wistar 系雄性ラットを被験動物として用いた。標準ラット飼料 MF (オリエンタル酵母) と水道水を自由摂取させ、 $25 \pm 2^\circ\text{C}$ の室温と 12 時間明暗サイクル (07:00~19:00 明) 下で飼育した。なお、実験に用いる時には前日より 24 時間絶食とした。

3. 側脳室内カニューレーション

IL-1 の側脳室内投与は既報の方法⁶⁾に準じて行った。すなわち、ネブタール麻酔下で、ステンレス製カニューレを脳定位固定装置を用いて頭蓋骨 (ラムダより前方 6.5 mm, 矢状縫合より左方 1.3 mm) 上に歯科セメントにて固着した。そしてこれらのラットを術後 1 週目に用いた。なお、実験終了後に 1% エバンスブルー溶液を注入して、カニューレが側脳室内に正確に挿入されていることを確認した。

4. 胃機能の測定

胃酸分泌の測定は幽門結紮法で行った。24 時間絶食させたラットをエーテル麻酔下で開腹し、幽門を結紮した。幽門結紮後に閉腹し、種々の濃度の IL-1 を投与した。4 時間後に胃を取り出して胃酸分泌量を測定した。すなわち、胃内容全体を遠心して胃液を分離した後、0.01 N の NaOH を用いて胃液を pH 7.0 へ滴定した。

胃排出は、実験開始まで餌を自由摂取させたラットを用いて検討した。ラットは夜間に摂食行動をとるので、早朝には胃は食物で満たされている。朝 9 時から絶食・絶水として、その後の胃内容物の自然な排出を観察した。実験開始時点と 5 時間後の胃内容物重量との比率より胃排出率を求めた。

5. 実験潰瘍モデル

IL-1 の抗潰瘍作用は、潰瘍発生メカニズムの異なる 2 種類の実験潰瘍モデルにて検討した。すなわち、ストレス潰瘍の代表的なモデルとして水浸拘束ストレス負荷¹³⁾、および薬剤性胃粘膜障害モデルとしてエタノール潰瘍を用い、それぞれの潰瘍モデルにおける IL-1 の胃粘膜防御作用を調べた。いずれの実験系においても、潰瘍惹起負荷を開始する 60 分前に IL-1 を中枢内投与した。発生した潰瘍の程度は、すべての胃粘膜病変の長さ

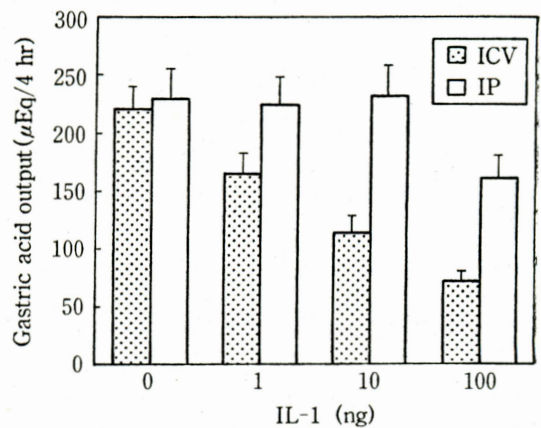


Fig. 1 Effects of ip IL-1 and icv IL-1 on gastric acid secretion.

の総和 (潰瘍指数: mm) を計測することによって定量化した。なお、潰瘍指数の評価は実験プロトコルを知らない者が担当した。

III. 結果

1. IL-1 の胃酸分泌に及ぼす作用

まず始めに、各種濃度の IL-1 を腹腔内へ投与した時の胃酸分泌量の変化を検討した。対照群には生理食塩水を投与した。Fig. 1 に示すように、IL-1 は用量依存性に胃酸分泌を抑制することが明らかになった。対照群と比較すると、わずか 100 ng/rat の IL-1 にて有意の胃酸分泌抑制がみられた。

さらに、この IL-1 の作用が中枢神経系を介するものか否かを確かめるために、IL-1 の胃酸分泌に及ぼす効果を中枢投与と末梢投与とで比較検討した。Fig. 1 に示すように、IL-1 の中枢投与 (側脳室内投与: icv) でも末梢投与 (腹腔内投与: ip) と同様な用量依存性の胃酸分泌抑制が確認された。しかも、末梢投与と比較すると、中枢投与では約 1/100 の投与量で同等の生物活性を発揮することが判明した。これらの結果より、IL-1 による胃酸分泌抑制作用は中枢神経系を介するものであることが強く示唆された。

これらの実験結果より、以下の実験では IL-1 投与はいずれも側脳室内投与とした。

2. IL-1 の胃排出に及ぼす影響

Fig. 2 は IL-1 の胃排出に及ぼす影響を示している。IL-1 の中枢投与により胃排出が用量依存性に抑えられることが判明した。100 ng の IL-1 で

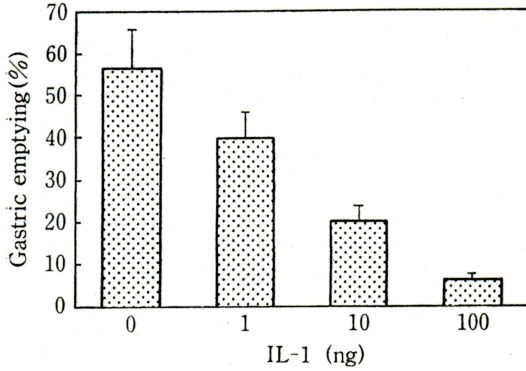


Fig. 2 Effects of IL-1 on gastric emptying.

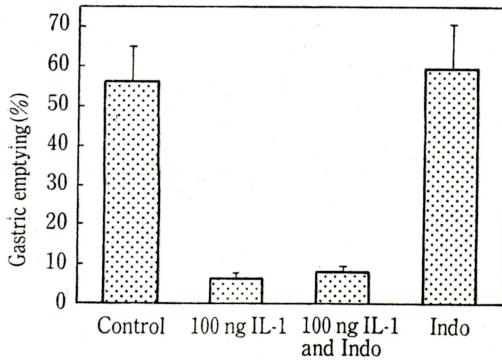


Fig. 4 Effects of indomethacin on the inhibition of gastric emptying induced by IL-1.

胃運動はほぼ完全に抑制された。

3. IL-1 の胃機能抑制作用に対するプロスタグランジン合成阻害剤の影響

IL-1 の中枢作用の多くがその作用発現機構に脳内のプロスタグランジン (PG) 系を介することが知られているので^{7,9)}, IL-1の胃酸分泌・胃排出抑制作用に対する PG 合成阻害剤の効果を検討した。インドメサシン (2mg/kg) を前投与した 60 分後に IL-1 を投与して、胃分泌と胃排出をそれぞれ測定した。Fig. 3 に示すように、IL-1 の胃酸分泌抑制作用はインドメサシンの前投与により完全に消失した。一方、興味深いことに、IL-1 の胃排出抑制効果はインドメサシン投与によってもブロックされなかった (Fig. 4)。

4. IL-1 の実験潰瘍モデルに及ぼす作用

まず始めに、ストレス潰瘍の代表的な実験モデルである水浸拘束ストレス潰瘍に対する IL-1 の作用を検討した。IL-1 の投与 60 分後に 5 時間の水浸拘束ストレスを負荷した。Fig. 5 に示すように、IL-1 の中枢内投与によりストレス潰瘍の発生が有意に抑制された。しかも、この IL-1 の抗潰瘍作用は用量依存性であった。エタノールを胃内へ

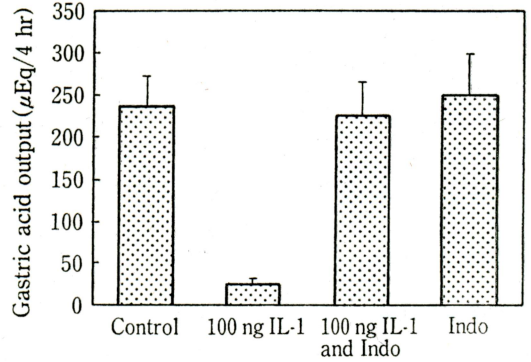


Fig. 3 Effects of indomethacin on the inhibition of gastric acid secretion induced by IL-1.

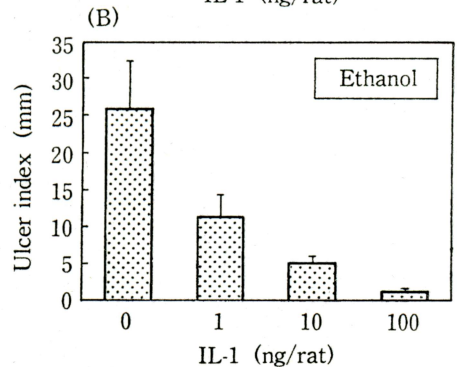
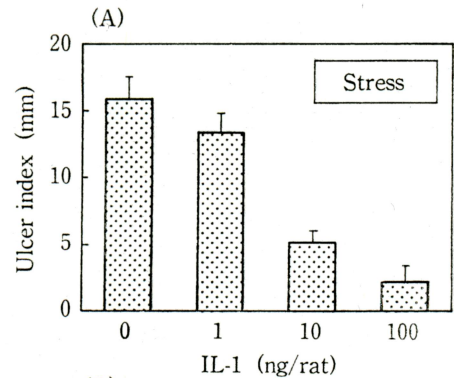


Fig. 5 Effects of IL-1 on experimental ulcer models. (A) water-immersion restraint stress ulcer; (B) ethanol ulcer.

投与すると、エタノールの物理化学的作用により出血性胃粘膜病変の生じることが知られている。そこで次に、エタノール潰瘍に及ぼす IL-1 の影響を検討した。IL-1 の中枢内への前投与により、エタノール潰瘍の発生が用量依存性に抑えられた (Fig. 5)。

IV. 考 察

サイトカインは抗原刺激を受けた免疫担当細胞から放出される液性因子を指し、主として免疫系の調節因子として研究されてきた。しかし、遺伝

子組み換え技術で量産されるサイトカインを用いての研究が可能になるにつれ、サイトカインが免疫系以外の種々の細胞でも産生されること、および様々な非免疫学的生物活性を有することが報告されるようになった。

サイトカインの IL-1 が幽門結紮ラットにおいて胃酸・ペプシン分泌を強力に抑制することを我々が初めて報告して以来⁹⁻¹⁰⁾、IL-1 の消化管機能に及ぼす作用が大きな注目を集めている。IL-1 の胃酸分泌抑制効果は国内外のグループにより追試・確認された^{14,15)}。どのような機序で IL-1 が胃分泌を抑制するかについての詳細な解明は今後の研究を待たなければならないが、この IL-1 作用は中枢神経系を介すること^{10-12,14,15)}、およびプロスタグランジン系に依存すること^{9,14,15)} が既に判明している。

ストレス潰瘍の発症には数多くの因子が関与しているが、「no acid, no ulcer」といわれるように、胃酸・ペプシンが代表的な攻撃因子として、潰瘍発生に深く関わっているという考えには異論がない。そこで、強力な胃酸分泌抑制作用を有する IL-1 の抗ストレス潰瘍効果につき興味もたれた。この問題について検討したところ、我々は IL-1 の中枢内投与により水浸拘束ストレス潰瘍の発生が用量依存性に予防されることを見出した^{11,12)}。

さらに本研究において、IL-1 の前投与は、水浸拘束ストレス潰瘍ばかりではなく、発症機序を異にする実験潰瘍モデルであるエタノール潰瘍の発生も用量依存性に抑えることが判明した。これらの実験結果は、免疫系で産生される IL-1 が幅広い抗潰瘍効果を有することを明確に示唆するものである。

IL-1 の抗潰瘍作用発現において、その強力な胃酸分泌抑制効果が深く関与していることは間違いないであろう。最近 Wallace ら¹⁶⁾は IL-1 の抗潰瘍作用に関する同様な結果を報告している。彼らの成績では、IL-1 の前投与がインドメサシンによる胃潰瘍とシステアミンによる十二指腸潰瘍の発生を有意に抑えている。これらの実験潰瘍モデルではいずれも胃酸の存在が潰瘍発生に必須であることが知られている。したがって、これらのモデルで発揮された IL-1 の抗潰瘍作用においても、

やはり胃酸分泌抑制作用が大きな役割を果たしているものと推測される。

しかし最近の研究により、ストレス潰瘍の発生過程において、胃酸分泌ばかりではなく胃運動の亢進も潰瘍の成因に深く関与していることが明らかにされてきた^{17,18)}。そこで、IL-1 の胃排出に及ぼす影響を検討したところ、IL-1 の中枢内投与によって胃排出が用量依存性に抑制されることが判明した。したがって、IL-1 の抗潰瘍作用の発現メカニズムとして、胃酸分泌抑制作用に加えて、IL-1 の胃運動抑制効果も関わっている可能性が強く示唆される。また、興味深いことに、IL-1 による胃酸分泌抑制作用がプロスタグランジン (PG) 依存性であるのに対して、IL-1 の胃排出遅延作用は PG 非依存性であった。今後、IL-1 の胃機能 (胃酸分泌および胃運動) 調節作用の機序についてはさらに検討を重ねていく必要がある。

本実験ではエタノール潰瘍に対しても IL-1 が胃粘膜防御作用を有することが判明した。エタノールによる胃粘膜損傷は、外因性に投与されるプロスタグランジンあるいは胃局所で産生されるプロスタグランジンのいわゆる cytoprotection 作用によって予防されることは、周知の事実である¹⁹⁾。この点に関連して、IL-1 が胃内プロスタグランジンの産生を刺激するという報告に注目したい²⁰⁾。したがって、IL-1 が胃内プロスタグランジンの産生を高めることによりエタノール潰瘍を予防している可能性が考えられる。しかし、ごく最近発表された同じグループの報告²¹⁾では、胃内プロスタグランジン産生を介する機序は否定的であり、むしろ IL-1 の胃粘膜保護作用は副腎皮質ステロイドホルモンを介している可能性があるという。このように、IL-1 の胃粘膜防御の効果発現には、IL-1 の有する胃酸分泌・胃運動の抑制作用だけでなく、他の様々なメカニズムが関与していると考えられ、今後の詳細な検討が待たれる。

IL-1 の胃機能および胃粘膜防御系に及ぼす効果についての今までの検討は、いずれも外因性に投与された IL-1 の影響をみたものであり、内因性に産生される IL-1 の作用についてはいまだ不明である。最近我々は、免疫賦活剤の lipopolysaccharide (LPS) を用いて、免疫系が刺激された

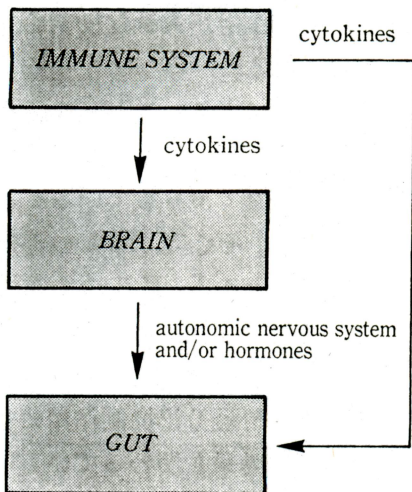


Fig. 6 The hypothetical "immune-brain-gut" axis.

時の胃機能の変化を検討している。LPS 投与によっても、IL-1 と同様な胃酸分泌抑制^{22~23)}や抗潰瘍作用²⁴⁾がみられることより、内因性の IL-1 が胃機能調節に関与していることが強く示唆される。

以前より「胃腸は心の鏡」といわれるように、脳機能と消化管機能の密接な関係が知られており、これは例えば「脳-腸ペプチド」が多数存在する事実からも裏付けられる。さらに、免疫系で産生される IL-1 が中枢神経系を介して胃酸分泌を抑制したり、胃潰瘍の発生を抑えたりすることが判明したことは、両者の深い関連を一層示すものであろう。我々は、こうした実験結果に基づき、免疫系と中枢神経系との連絡機構にさらに消化器系を加えた、「免疫-脳-胃腸」軸 (Fig. 6) の存在を提唱している^{12, 25)}。

最後に、この「免疫-脳-胃腸」軸に関連して、最近国内外で大きな論争的となっている論文²⁶⁾を取り上げたい。それは *in situ* hybridization のテクニックを用いてガストリン、ヒスタミンおよびアセチルコリンの受容体の存在を検討したものである。この論文では、現在の胃酸分泌生理学の常識に反して、胃酸分泌細胞（壁細胞）上にはガストリン、ヒスタミン、アセチルコリンの受容体は一切存在せず、胃粘膜に存在する細胞の中でこれらの受容体を有しているものは粘膜固有層に点在するマクロファージを中心とする免疫細胞であることを示している。もとより、*in situ* hybridization という実験手法の感度の問題もあり、こ

の実験結果を直ちに受け入れることは到底できないが、胃粘膜内に存在する免疫細胞が胃潰瘍の病態へ関与していることを示す非常にインパクトの強い成績であることには違いない。「免疫-脳-胃腸」軸の観点にこの結果を当てはめると、サイトカインを介した免疫担当細胞から壁細胞への情報伝達機構が考えられる。現時点では全くの仮説にすぎないが、今後是非とも明らかにしていきたい問題である。

V. おわりに

生体内物質であるサイトカインの IL-1 が強力な胃粘膜防御作用を有するという事実は、免疫系が潰瘍の発症機序や病態生理に密接に関与していることを示唆している。すなわち、「胃潰瘍は胃局所の疾患ではなく、中枢神経系はもちろんのこと、免疫系までも含む全身病である」という捉え方の重要性を示すものと考えたい。これは潰瘍症の病態生理の一面を基礎的に説明しうるものといえよう。ストレス潰瘍とサイトカインの関連性に関する研究は端緒についたばかりであり、その成果も未だ断片的なものにすぎない。しかし、これら新しい観点からの研究が、胃潰瘍の発症機序や病態生理を解明する上で、新たな展開をもたらすものと確信する。

文 献

- 1) 上原聡, 並木正義: ストレス研究への免疫神経内分泌学的アプローチ. *Ther Res* 12: 2735-2742, 1991
- 2) Uehara A, Gillis S, Arimura A: Effects of interleukin-1 on hormone release from normal pituitary cells in primary culture. *Neuroendocrinology* 45: 343-347, 1987
- 3) Uehara A, Gottschall PE, Dahl RR, et al: Interleukin-1 stimulates ACTH release by an indirect action which requires endogenous corticotropin-releasing factor. *Endocrinology* 121: 1580-1582, 1987
- 4) Uehara A, Gottschall PE, Dahl RR, et al: Stimulation of ACTH release by human interleukin-1 beta, but not by interleukin-1 alpha, in conscious, freely-moving rats. *Biochem Biophys Res Commun* 146: 1286-1290, 1987
- 5) Uehara A, Kohda H, Sekiya C, et al: Inhibition of interleukin-1 beta release from cultured human peripheral blood mononuclear cells by

- prednisolone. *Experientia* 45: 166-167, 1989
- 6) Uehara A, Sekiya C, Takasugi Y, et al: Anorexia induced by interleukin-1: Involvement of corticotropin-releasing factor. *Am J Physiol* 257: R 613-R 617, 1989
 - 7) Uehara A, Ishikawa Y, Okumura T, et al: Indomethacin blocks the anorexic action of interleukin-1. *Eur J Pharmacol* 170: 257-260, 1989
 - 8) 中川哲也: 心身医学の新しい診療指針(案). *心身医* 31: 18-25, 1991
 - 9) Uehara A, Okumura T, Sekiya C, et al: Interleukin-1 inhibits the secretion of gastric acid in rats: Possible involvement of prostaglandin. *Biochem Biophys Res Commun* 162: 1578-1584, 1989
 - 10) Okumura T, Uehara A, Okamura K, et al: Inhibition of gastric pepsin secretion by peripherally or centrally injected interleukin-1 in rats. *Biochem Biophys Res Commun* 167: 956-961, 1990
 - 11) Uehara A, Okumura T, Kitamori S, et al: Interleukin-1: A cytokine that has potent gastric antisecretory and anti-ulcer actions via the central nervous system. *Biochem Biophys Res Commun* 173: 585-590, 1990
 - 12) Uehara A, Okumura T, Kitamori S, et al: Gastric antisecretory and anti-ulcer actions of interleukin-1: Evidence for the presence of an "immune-brain-gut" axis. *J Clin Gastroenterol* 14: S 149-S 155, 1992
 - 13) Takagi K, Kasuya Y, Watanabe K: Studies on the drugs for peptic ulcer: A reliable method for producing stress ulcer. *Chem Pharm Bull* 12: 465-472, 1964
 - 14) Ishikawa T, Nagata S, Ago Y, et al: The central inhibitory effect of interleukin-1 on gastric acid secretion. *Neurosci Lett* 119: 114-117, 1990
 - 15) Saperas ES, Yang H, Rivier C, et al: Central action of recombinant interleukin-1 to inhibit acid secretion in rats. *Gastroenterology* 99: 1599-1606, 1990
 - 16) Wallace JL, Keenan CM, Mugridge KG, et al: Reduction of the severity of experimental gastric and duodenal ulceration by interleukin-1 β . *Eur J Pharmacol* 186: 279-284, 1990
 - 17) Yano S, Akahane M, Harada M: Role of gastric motility in development of stress-induced gastric lesions of rats. *Jpn J Pharmacol* 28: 607-615, 1978
 - 18) Koo MW, Cho CH, Ogle CW: Effects of cold-restraint stress on gastric ulceration and motility in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 25: 775-779, 1986
 - 19) Robert A, Nezamis JE, Lancaster C, et al: Cytoprotection by prostaglandins: Prevention of gastric necrosis produced by alcohol, HCl, NaOH, hypertonic NaCl and thermal injury. *Gastroenterology* 77: 433-443, 1979
 - 20) Mugridge KG, Donati D, Silvestri S, et al: Arachidonic acid lipooxygenation may be involved in interleukin-1 induction of prostaglandin biosynthesis. *J Pharmacol Exp Ther* 250: 714-720, 1989
 - 21) Perretti M, Mugridge KG, Wallace JL, et al: Reduction of aspirin-induced gastric damage in rats by interleukin-1 β : Possible involvement of endogenous corticosteroids. *J Pharmacol Exp Ther* 261: 1238-1247, 1992
 - 22) Uehara A, Okumura T, Okamura K, et al: Lipopolysaccharide-induced inhibition of gastric acid and pepsin secretion in rats. *Eur J Pharmacol* 181: 141-145, 1990
 - 23) Uehara A, Okumura T, Tsuji K, et al: Evidence that gastric antisecretory action of lipopolysaccharide is not due to a toxic effect on gastric parietal cells. *Dig Dis Sci* 37: 1039-1044, 1992
 - 24) Tsuji K, Uehara A, Santos SB, et al: Endotoxin protects the gastric mucosa against ulcerogenic stimuli. *Biochem Biophys Res Commun* 197: 1326-1333, 1993
 - 25) Uehara A, Namiki M: Immunopathology of ulcer disease. *Ann NY Acad Sci* 697: 260-268, 1993
 - 26) Mezey É, Palkovits M: Localization of targets for anti-ulcer drugs in cells of the immune system. *Science* 258: 1662-1665, 1992