

## 재조합 인간 상피세포 성장인자(DWP 401)의 흰쥐 위액분비 및 궤양에의 작용

이은방\* · 천선아 · 이은심 · 김옥경

서울대학교 천연물과학연구소

(Received March 28, 1996)

### Effect of Recombinant Human Epidermal Growth Factor (DWP 401) on Gastric Secretion and Ulcers in Rats

Eun Bang Lee\*, Seon Ah Cheon, Eun Shim Lee and Ock Kyung Kim

Natural Products Research Institute, Seoul National University, Seoul 110-460, Korea

**Abstract**—The effects of human epidermal growth factor(EGF) which was produced by recombinant DNA technique was investigated on gastric secretion, gastric lesion and ulcer models in rats. The EGF showed significant inhibition of secretion of gastric juice and total acid output, at 0.4 mg/kg, *id* and also inhibited Shay ulceration at 0.4 mg/kg, *id* in rats. The lesion induced by absolute ethanol was significantly reduced by oral administration of EGF at 0.4 mg/kg. Likewise, EGF caused significant inhibition of indomethacin induced gastric ulcer at oral doses of 0.2 and 0.4 mg/kg. The EGF produced dose-dependent inhibition of gastric ulcer induced by acidified aspirin, but showed no significant inhibition at oral doses of 0.1, 0.2 and 0.4 mg/kg. The chronic gastric ulcer induced by injection of 20% acetic acid solution was significantly reduced by oral doses of 0.1 and 0.4 mg/kg of EGF. Duodenal ulcer induced by mepirizole was dose-dependently inhibited by oral doses of 0.1, 0.2 and 0.4 mg/kg of EGF. These data suggest that EGF possesses pronounced inhibitory action in gastric ulcer and duodenal ulcer of rats.

**Keywords** □ hEGF, DWP 401, gastric secretion, gastric lesion, gastric ulcer, duodenal ulcer.

상피세포 성장인자(Epidermal growth factor, EGF)는 주로 하악하선과 십이지장 점막에서 분비되는 53개 아미노산으로 구성된 펩타이드<sup>1)</sup>로써 강력한 유사 분열 촉진인자이며 위산분비 억제작용이 있는 것으로 알려져 있다.<sup>2,3)</sup> 또, EGF는 아스피린이나 시스테아민으로 유발시킨 위손상을 보호하는 것으로 보고되어 있다.<sup>4)</sup> 만성 위궤양의 치료를 촉진한다고도 알려져 있다.<sup>5)</sup> 그러나 상기한 여러가지 연구는 EGF를 실험동물에 비경구적으로 투여하였을 경우에 얻어진 결과들이고, 경구적으로 투여하였을 경우에는 무효하다는 보고<sup>6)</sup>도 있으므로, 본 연구는 EGF를 실험동물에 경구적으로 투여하였을

경우에 각종 위손상 및 위궤양에서의 유효성 여부를 추구한 것이다.

#### 실험방법

**검체 및 시약** - 실험용 검체인 EGF는 대웅제약에서 *E. coli*를 호스트로 하여 재조합 기법으로 제조한 것을 공급받아 냉동상태에서 보관하여 실험직전에 녹여서 사용하였다. EGF는 경구투여시에 장에서 빨리 배설되어 버리므로 많은 양을 투여해도 효과가 없지만, hydroxypropylcellulose(이하 HPC)와 병행투여하면 EGF 단독투여시보다 30~60배 정도가 장내에 남아있다는 Itoh 등<sup>7)</sup>의 보고 및 저자의 예비적 실험결과<sup>8)</sup>에 따라서 검체는 2% HPC에 녹여서 사용하기로 하였다.

\* 본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로  
(전화) 02-740-8917 (팩스) 02-764-7497

여기서 사용한 HPC는 대용제약에서 제공받았고, 인도메타신, 아스피린은 Sigma Chem. Co.의 제품을, 메피리졸은 제일약품의 것을, 라니티딘은 환인제약의 것을 사용하였으며, 기타시약은 일급시약을 사용하였다.

**실험동물** - 본 연구소 동물실(22~25°C)에서 분만하여 사육시킨 Sprague-Dawley계 웅성 흰쥐를 사용하였으며, 동물실 내의 명암은 12시간 씩으로 자동조절시켰고, 별도의 기재가 없는 한 동물에게 삼양유지(주)의 사료를 급식하였고 물은 수도수를 자유롭게 섭취토록 하였다.

**위액분비억제** - 체중 약 220 g의 흰쥐를 24시간 절식시킨 뒤, 에텔 마취하에서 Shay 방법<sup>9)</sup>에 따라 위의 유문을 결찰하고 개복부위를 다시 봉합하였다. 4시간 후에 과량의 에텔로 치사시키고, 저류된 위액을 채취하였다. 채취한 위액은 3000 rpm에서 10분간 원심분리한 후 상징액의 양(ml), pH, 산도( $\mu\text{Eq/ml}$ ) 및 총산분비량( $\mu\text{Eq/4 hrs}$ )을 측정하였다. pH는 pH meter (Metrohm Co.)로 측정하였고, 산도 및 총산분비량은 페놀프탈레인 지시약을 사용하여 0.05N-NaOH수용액으로 적정하여 구하였다. 검체는 유문결찰 직후에 십이지장 내로 주입하였다.

**유문결찰에 의한 위궤양 유발** - Shay의 방법<sup>9)</sup>에 따라 실시하였다. 즉, 체중 약 230 g 정도의 흰쥐를 24시간 절식시킨 뒤, 에텔 마취하에서 유문을 결찰하였다. 복부를 다시 봉합한 후, 12시간 후에 동물을 과량의 에텔로 치사시켜 위를 적출한 다음, 2% 포르말린 용액에 10분간 침적하여 위내의를 가볍게 고정하였다. 10배 확대의 현미경하에서 위저부에 생성된 궤양부위의 면적( $\text{mm}^2$ )을 구하고 다음과 같이 점수를 주어서 궤양지수 (ulcer index)로 하였다. 검체는 유문결찰 직후에 십이지장 내로 주입하였다.

|                        |     |      |       |       |           |
|------------------------|-----|------|-------|-------|-----------|
| 궤양면적 ( $\text{mm}^2$ ) | 1~6 | 7~12 | 13~18 | 19~24 | >24 또는 천공 |
| 궤양면적 (ulcer index)     | 1   | 2    | 3     | 4     | 5         |

**무수에탄올에 의한 위손상 유발** - Konturek 등<sup>10)</sup>의 방법에 준하여 실시하였다. 즉, 체중 약 180 g의 흰쥐 7마리를 1군으로 하여 24시간 절식시킨 뒤, 무수에탄올 1 ml 씩을 경구투여하고 1시간 후에 과량의 에텔로 치사시켜 위를 적출한 다음, 2% 포르말린 용액으로 고정시켰다. 10분 후에 위의 대만부를 따라 절개하여 10배율의 해부현미경(Olympus Opt. Co.)으로 위손상의 길이

(mm)를 측정하여 손상지수로 하였다. 검체는 무수에탄올을 투여하기 1시간 전에 경구로 투여하였다.

**인도메타신에 의한 위궤양 유발** - Kasuya 등<sup>11)</sup>의 방법을 개량하여 실시하였다. 즉, 흰쥐를 24시간 절식시킨 뒤, 1% carboxymethyl cellulose(이하 CMC) 용액에 현탁시킨 인도메타신 35 mg/kg을 피하주사하고, 7시간 후에 과량의 에텔로 치사시켜서 위를 적출하였다. 적출한 위를 2% 포르말린 용액으로 고정하여 선위부에 생긴 궤양의 길이(mm)를 해부현미경(10배율)으로 측정하여 궤양지수로 하였다. 검체는 100, 200 및 400 g/kg을 인도메타신을 투여하기 30분 전에 경구투여하였다.

**아스피린에 의한 위궤양 유발** - Okabe 등<sup>12)</sup>의 방법에 따라서 실시하였다. 즉, 체중 200 g 전후의 흰쥐를 24시간 절식시킨 뒤, 에텔 마취하에서 유문결찰철차 종료 약 5분 후 1% CMC 용액에 현탁시킨 아스피린 150 mg/kg을 경구투여하였다. 7시간 후에 위를 적출하여 선위부에 생긴 궤양의 길이(mm)를 측정하였다. 검체는 유문결찰 직후에 십이지장으로 주입하였다.

**초산에 의한 만성위궤양 유발** - Ishibashi 등<sup>13)</sup>의 방법을 개량하여 실시하였다. 즉, 체중 200 g 정도의 웅성 흰쥐를 24시간 절식시킨 뒤, 에텔 마취하에서 복부를 절개하고 20% 초산 20  $\mu\text{l}$ 를 선위부의 점막하조직층에 주입한 후 봉합한다. 수술후 감염을 막기 위해 3일간 바카피실린 50 mg/kg/day을 경구투여하고 수술부위는 포비돈 용액으로 소독해 주었다. 수술 후 15일째에 위를 적출하여 2% 포르말린 용액으로 고정하고, 선위부에 생성된 위궤양 부위의 면적( $\text{mm}^2$ )을 측정하여 궤양지수로 하였다. 검체는 수술 후 4일째부터 11일간 1일 2회 경구로 투여하였다.

**메피리졸에 의한 십이지장궤양 유발** - 절식시키지 않은 체중 200 g 전후의 웅성 흰쥐로 Okabe 등<sup>14)</sup>의 방법에 준하여 실시하였다. 즉, 1% CMC 용액에 현탁시킨 메피리졸 200 mg/kg을 경구투여한 뒤, 절식 절수시키고 24시간 후에 과량의 에텔로 치사시켜 위장과 십이지장을 적출한 다음, 포르말린 용액으로 고정처리하여 십이지장의 궤양 부위의 면적( $\text{mm}^2$ )을 측정하여 궤양지수로 하였다. 검체는 메피리졸을 투여하기 1시간 전에 경구로 투여하였다.

**통계처리, 억제율 및 치료율 계산** - 모든 실험결과는 평균치와 표준오차로 나타내었고 각 군간의 유의성 검정은 Student's t-test를 사용하여 p 값이 5% 미만일

때를 통계적으로 유의성이 있다고 판정하였다. 여러가지 실험방법에 의한 억제작용은 다음과 같이 억제율로 나타내었다.

억제율(%)

$$= \frac{2\% \text{ HPC 투여군의 케양지수} - \text{검체 투여군의 케양지수}}{2\% \text{ HPC 투여군의 케양지수}} \times 100$$

초산을 이용한 만성위궤양 유발법에서의 치료작용은 다음과 같이 치료율로 나타내었다.

치료율(%)

$$= \frac{2\% \text{ HPC 투여군의 케양지수} - \text{검체 투여군의 케양지수}}{2\% \text{ HPC 투여군의 케양지수}} \times 100$$

### 실험결과

**위액분비 억제 효과** - 이 결과는 Table I에 나타난 바와 같다. 즉, 2% HPC 투여군에서의 위액분비량이

3.36 ml인데 반해, 검체 400 µg/kg을 투여한 군에서는 1.89 ml로써 유의적인 감소를 나타냈으며, 산도 및 총 산분비량도 유의성 있게 감소하였으나 pH의 변화는 인정할 수 없었다. 한편, 라니티딘 투여군에서는 위액분비량, 산도 및 총 산분비량이 유의적으로 감소하였으며, pH도 유의적인 상승을 나타내었다.

**유문결찰 케양에 대한 효과** - 검체가 위액분비억제에 현저한 효과가 있어 Shay 케양법을 적용한 결과는 Table II와 같다. 2% HPC 투여군이 3마리나 천공으로 인하여 사망한데 반해, 검체 투여군에서는 100 µg/kg의 낮은 용량 투여군에서도 천공이 발생하지 않았다. 또, 검체 400 µg/kg 투여군의 케양지수는 0.11로써 2% HPC 투여군의 2.00에 비하여 94.5%의 억제율을 보여 대조약물인 라니티딘 80 mg/kg 투여군보다 훨씬 강력한 효과를 나타내었다. 한편, 2% HPC 투여군이 81.8%의 케양발생율을 보인데 반해, 검체 400 µg/kg 투여군에서는 11.1%의 낮은 발생율을 나타내었다.

**Table I**— Effect of EGF on gastric secretion in rats

| Treatment  | Dose (mg/kg, id) | No. of animals | Volume (ml) | pH          | Acidity (µEq/ml) | Total acid output (µEq/4 hr) |
|------------|------------------|----------------|-------------|-------------|------------------|------------------------------|
| 2% HPC     | -                | 7              | 3.36±0.46   | 2.36±0.43   | 135.71±16.69     | 465.50±113.78                |
| EGF        | 0.2              | 8              | 2.85±1.01   | 2.38±0.45   | 91.25±7.25*      | 289.88±75.43                 |
|            | 0.4              | 7              | 1.89±0.26*  | 2.72±0.31   | 88.93±7.07*      | 180.00±33.44*                |
| Ranitidine | 50.0             | 8              | 1.91±0.30*  | 5.68±0.85** | 90.90±10.51*     | 198.92±22.08*                |

All animals were sacrificed 4 hrs after pylorus ligation.

All data represent the mean±S.E.M.

\*: p<0.05, \*\*: p<0.01, compared with the 2% HPC group.

**Table II**— Effect of EGF on Shay ulcer in rats

| Treatment  | Dose (mg/kg, id) | No. of animals | Ulcer index (mean±S.E.) | No. of perforation | Inhibition (%) | Incidence (%) |
|------------|------------------|----------------|-------------------------|--------------------|----------------|---------------|
| 2% HPC     | -                | 11             | 2.00±0.60               | 3                  | -              | 81.8          |
| EGF        | 0.1              | 8              | 0.75±0.25               | 0                  | 62.5           | 62.5          |
|            | 0.2              | 8              | 0.63±0.26               | 0                  | 68.5           | 50.0          |
|            | 0.4              | 9              | 0.11±0.12**             | 0                  | 94.5           | 11.1          |
| Ranitidine | 80.0             | 8              | 0.58±0.24*              | 0                  | 71.0           | 37.5          |

All animals were sacrificed 12 hrs after pylorus ligation.

\*: p<0.05, \*\*: p<0.01, compared with the 2% HPC group.

**Table III**— Effect of EGF on ethanol induced gastric lesion

| Treatment  | Dose (mg/kg, po) | No. of animals | Lesion index (mm, M±S.E.) | Inhibition (%) |
|------------|------------------|----------------|---------------------------|----------------|
| 2% HPC     | -                | 7              | 77.6±11.3                 | -              |
| EGF        | 0.1              | 7              | 87.3±13.3                 | 3.4            |
|            | 0.2              | 7              | 66.1±7.9*                 | 14.8           |
|            | 0.4              | 7              | 38.1±7.4*                 | 50.9           |
| Ranitidine | 50.0             | 7              | 45.7±9.4**                | 41.1           |

\*: p<0.05, \*\*: p<0.01, compared with the 2% HPC group.

**Table IV** — Effect of EGF on indomethacin induced gastric ulcer

| Treatment  | Dose (mg/kg, po) | No. of animals | Ulcer index (mm, M±S.E.) | Inhibition (%) |
|------------|------------------|----------------|--------------------------|----------------|
| 2% HPC     | -                | 7              | 34.7±6.0                 | -              |
| EGF        | 0.1              | 7              | 23.1±4.9                 | 33.4           |
|            | 0.2              | 7              | 14.5±3.7*                | 58.2           |
|            | 0.4              | 7              | 13.6±3.6*                | 60.8           |
| Ranitidine | 50.0             | 7              | 6.1±2.7**                | 82.4           |

\*: p<0.05, \*\*: p<0.01, compared with the 2% HPC group.

**Table V** — Effect of EGF on aspirin induced gastric ulcer

| Treatment  | Dose (mg/kg, po) | No. of animals | Ulcer index (mm, M±S.E.) | Inhibition (%) |
|------------|------------------|----------------|--------------------------|----------------|
| 2% HPC     | -                | 8              | 22.8±3.6                 | -              |
| EGF        | 0.1              | 8              | 19.9±2.8                 | 12.7           |
|            | 0.2              | 7              | 16.2±5.1                 | 28.9           |
|            | 0.4              | 8              | 15.3±4.0                 | 32.9           |
| Ranitidine | 50.0             | 8              | 6.1±2.2*                 | 73.2           |

\*: p<0.01, compared with the 2% HPC group.

**Table VI** — Effect of EGF on acetic acid induced chronic ulcer

| Treatment  | Dose <sup>a</sup> (mg/kg, po) | No. of animals <sup>b</sup> | Ulcer index (nm <sup>2</sup> , M±S.E.) | Healing rate (%) |
|------------|-------------------------------|-----------------------------|--|------------------|
| 2% HPC     | -                             | 10(3)                       | 12.5±3.5                               | -                |
| EGF        | 0.1                           | 9(1)                        | 4.8±1.1*                               | 61.6             |
|            | 0.4                           | 9(0)                        | 1.5±0.6**                              | 88.0             |
| Ranitidine | 30.0                          | 9(3)                        | 4.7±1.1*                               | 62.4             |

All animals were sacrificed 14 days after acetic acid injection.

After operation and thereafter for 3 days, 50 mg/kg/day of bacampicillin were administered to prevent postsurgical infections.

a: Drugs were given orally twice daily for 11 days.

b: The figures in parentheses indicate number of the animals died of perforation of stomach.

**무수에탄올에 의한 위손상에 대한 효과** - Table III에 나타난 바와 같이, 2% HPC 투여군의 위손상 지수가 77.6인데 반해 검체 400 µg/kg 투여군은 38.1로써 유의성 있는 억제 효과를 보였다. 대조약물인 라니티딘 50 mg/kg 투여군에서도 위손상 지수가 45.7을 나타내어 2% HPC 투여군에 비해 억제 경향을 나타내었다.

**인도메타신 위궤양에 대한 효과** - 본 결과는 Table IV에 나타내었다. 즉, 2% HPC 투여군의 궤양지수가 34.7인데 반하여 검체 100, 200 및 400 µg/kg 투여시에는 23.1, 14.5 및 13.6로써 각각 33.4, 58.2 및 60.8%의 억제 효과를 나타내었다. 특히, 검체 200 및 400 µg/kg 투여시에는 유의성 있는 감소를 보였다. 한편, 대조약물인 라니티딘 50 mg/kg 투여군에서는 궤양지수가 6.1로써 82.4%의 높은 억제 효과를 보였다.

**아스피린 위궤양에 대한 효과** - Table V에 나타낸 바와 같이, 검체 100, 200 및 400 µg/kg 투여시에 궤양

지수를 각각 12.7, 28.9 및 32.9% 억제하였으나 유의성 있는 차이는 아니었다. 반면, 라니티딘 50 mg/kg을 투여한 군에서는 73.2%의 유의성 있는 억제 효과를 나타내었다.

**초산에 의한 만성위궤양에 대한 효과** - 이 결과는 Table VI에 나타낸 바와 같이, 2% HPC 투여군의 궤양지수가 12.5인데 반해 검체 100 및 400 µg/kg 투여군에서 각각 4.8 및 1.5로 그 치유정도가 모두 유의적이었으며, 특히 고용량 투여군에서는 대조약물인 라니티딘 30 mg/kg 투여군의 4.7과 비교해 볼 때, 치료율이 25.6%나 더 우수하였다. 또, 2% HPC와 라니티딘 투여군에서 각각 3마리씩이 천공으로 인하여 사망한데 반하여, 검체투여군은 100 µg/kg 투여군에서만 1마리가 천공으로 인한 사망을 나타내었다. 한편, 검체 400 µg/kg의 고용량 투여군에서는 초산을 주입한 부위의 바깥벽 쪽으로 새로운 조직이 형성된 것이 3마리에서 관찰

**Table VII** — Effect of EGF on mepirizole induced duodenal ulcer

| Treatment  | Dose (mg/kg, po) | No. of animals | Ulcer index (mm <sup>2</sup> , M±S.E.) | Inhibition (%) | Incidence (%) |
|------------|------------------|----------------|--|----------------|---------------|
| 2% HPC     | -                | 8              | 10.4±2.9                               | -              | 100.0         |
| EGF        | 0.1              | 8              | 3.4±0.7*                               | 67.3           | 87.5          |
|            | 0.2              | 8              | 4.1±0.9                                | 60.6           | 87.5          |
|            | 0.4              | 7              | 2.1±0.7*                               | 79.8           | 85.7          |
| Ranitidine | 50.0             | 7              | 0.0±0.0**                              | 100.0          | 14.3          |

\*:  $p < 0.05$ , \*\*:  $p < 0.01$ , compared with the 2% HPC group

되었다.

#### 메피리졸에 의한 십이지장궤양에 대한 효과 -

Table VII에 나타난 바와 같이, 2% HPC 투여군의 궤양지수가 10.4인데 반하여 검체 100 µg/kg인 및 400 투여군에서 각각 67.3%의 및 79.8%의 높은 억제율을 보였다. 한편, 라니티딘 50 mg/kg 투여군은 7마리 중 1마리만이 십이지장궤양이 발생하였을 뿐이고 100%의 억제율을 나타내었다.

### 고 찰

본 연구는 EGF가 흰쥐에서 위액분비에 미치는 영향과 무수에탄올 유발 위손상 모델에서의 억제효과, 아스피린 및 인도메타신 유발 급성 위궤양, 초산 유발 만성 위궤양 및 메피리졸에 의한 십이지장 궤양에서의 억제와 치료 효과에 관하여 검토한 것이다.

EGF는 흰쥐의 위장에서 신속히 배설되므로, 그 자체의 경구투여시에는 작용이 매우 미약하지만 HPC와 같은 부형제와 함께 투여함으로써 위장에서의 배설을 억제시키면 경구투여시에 에탄올 유발 위손상을 억제하는 것으로 보고된 바 있다. 즉, Itoh 등은 EGF 50 µg/kg을 2% HPC에 용해하여 경구투여하였을 때, 단독투여시보다 그 지수를 72%나 억제하는 것으로 보고하였다.<sup>7)</sup> 저자는 EGF 100 µg/kg을 1% 및 2% HPC액에 용해시켜 염산에탄올로 위손상을 유발시킨 흰쥐에 경구투여시 대조군에 비하여 각각 7.1% 및 36.2%의 억제효과를 나타내어 2% HPC에 용해시킨 경우에 우수한 결과를 얻었다.<sup>8)</sup> 따라서 본 실험에서는 2% HPC액에 용해시킨 EGF를 이용하여 실시하였다.

위액분비에서 EGF는 400 µg/kg의 용량에서 현저한 위액분비량과 산분비량의 억제를 나타내었고, 이는 라니티딘 50 mg/kg과 유사한 강도에 해당된다. 또, Shay궤양에 적용시킨 결과, EGF 400 µg/kg의 용량에서 유의성 있는 궤양의 억제를 나타내어 라니티딘 80

mg/kg보다도 훨씬 강력하였다. 이미 합성 EGF가 산분비의 억제에 의하여 항궤양작용이 있다는 보고<sup>15)</sup>가 있는 바, 본 실험에서도 같은 결과를 얻었다. 그리고 무수에탄올 유발 위손상에서 EGF 400 µg/kg의 용량은 라니티딘 50 mg/kg보다 강력하였다. 또 인도메타신이나 아스피린에 의하여 유발된 위궤양의 경우에는 EGF 400 µg/kg가 라니티딘 50 mg/kg 보다는 약한 작용을 나타내었다. 또한 초산에 의한 만성위궤양에서 EGF 100 µg/kg 투여시에는 라니티딘 30 mg/kg과 유사한 강도의 작용을 나타내었고 400 µg/kg 투여시에는 보다 현저한 치유작용을 나타내었으며, 특히, EGF 400 µg/kg의 용량에서는 천공이 생긴 부위의 바깥쪽 벽으로 새로운 근육조직이 형성되어 천공부위를 덮어 주는 현상을 나타낸 것이 3마리에서 관찰되었다. 그러나 메피리졸에 의한 십이지장궤양에서 EGF 400 µg/kg의 용량에서 현저한 억제작용이 인정되나 라니티딘 50 mg/kg 투여시 보다는 약한 작용을 나타내었다.

이상의 실험결과를 요약하면 이 재조합인간 EGF가 흰쥐의 실험적 위손상, 위궤양 및 십이지장궤양 모델에 있어서 유효성이 인정되며, 이 작용기전의 일부로서 위액분비의 억제가 포함되는 것으로 확인되는 바이다.

### 문 헌

- 1) Olsen, P. S., Poulsen, S. S., Kirkegaard, P. and Nexø, E. : Role of submandibular saliva and epidermal growth factor in gastric cytoprotection. *Gastroenterol.* **87**, 103 (1984).
- 2) Konturek, S. J., Cieszkowski, M., Jaworek, J., Brozowski, T. and Gregory, H. : Effects of epidermal growth factor on gastrointestinal secretions. *Am. J. Physiol.* **246**, G580 (1984).
- 3) Dembinski, A., Drozdowicz, D., Gregory, H., Konturek, S. J. and Warzecha, Z. : Inhibition of acid formation by epidermal growth factor in

- the isolated rabbit gastric glands. *J. Physiol. (London)*, **378**, 347 (1986).
- 4) Konturek, S. J., Radecki, T. and Brozowski, T. : Gastric cytoprotection by epidermal growth factor. *Gastroenterol.* **81**, 438 (1981).
  - 5) Konturek, S. J., Dembinski, A., Brzozowski, T. and Gregory, H. : Role of epidermal growth factor in healing of chronic gastroduodenal ulcers in rats. *Gastroenterol.* **94**, 1300 (1988).
  - 6) Konturek, S. J., Brozowski, T., Dembinski, A., Warzecha, Z. and Yamazaki, J. : *Advances in drug therapy of gastrointestinal ulceration*, ed. by A. Garner and B. J. R. Whittle, John Wiley & Sons Ltd., New York, 261 (1989).
  - 7) Itoh, M., Imai, S., Joh, T., Kawai, T., Katsumi, K., Yokochi, K. and Takeuchi, T. : Protection of gastric mucosa against ethanol-induced injury by intragastric bolus administration of epidermal growth factor combined with hydroxypropylcellulose. *J. Clin. Gastroenterol.* **14**(suppl. 1), S127 (1992).
  - 8) 이은방, 천선아, 이은심, 나정희 : 미발표
  - 9) Shay, H., Komarov, S. A., Fels, S. S., Meranze, D., Gruenstein, M. and Siple, H. : A simple method for the uniform production of gastric ulceration in the rat. *Gastroenterol.* **4**, 43 (1945).
  - 10) Konturek, S. J., Brzozowski, T., Radecki, T., Piastucki I. and Dembinski, A. : Cytoprotective effects of gastrointestinal hormones. In A. Myoshi (ed.), *Gut Peptides and Ulcer*, Biomedical Research Foundation, Tokyo, p. 411 (1983).
  - 11) Kasuya, Y., Urushidani, T. and Okabe, S. : Effects of various drugs and vagotomy on indomethacin-induced gastric ulcers in the rat. *Jap. J. Pharmacol.* **29**, 670 (1979).
  - 12) Okabe, S., Takeuchi, K., Nakamura, K. and Takagi, K. : Pathogenesis of gastric lesion induced by aspirin in the pylorus-ligated rat. *Jap. J. Pharmacol.* **24**, 363 (1974).
  - 13) Ishibashi, A., Kasuya, Y., Takeuchi, K. and Okabe, S. : Effects of 15(s)-15-methyl-PGE<sub>2</sub> methyl ester on healing of chronic gastric and duodenal ulcers in rats. *Jap. J. Pharmacol.* **29**, 807 (1979).
  - 14) Okabe, S., Ishihara, Y., Inoo, H. and Tanaka, H. : Mepirizole-induced duodenal ulcers in rats and their pathogenesis. *Dig. Dis. Sci.* **27**, 242 (1982).
  - 15) Konturek, S. J., Dembinski, A., Warzecha, Z., Brozowski, T. and Gregory, H. : Role of epidermal growth factor in healing of chronic gastroduodenal ulcers in rats. *Gastroenterol.* **94**, 1300 (1988).