

ピロリ菌とプロポリス

佐藤 利夫・宮高 透喜

現在、医学・生理学の話題になっていることの一つに、消化性の疾患とくに慢性胃炎・胃潰瘍・胃癌というものが感染症として説明できるか否かがある。これに関して、最近興味ある一つの結論が出た。つまり消化性疾患の大部分は感染症に依存し、それもピロリ菌の感染に依存することが明らかになった。

本稿ではこのピロリ菌感染症とプロポリスを用いた治療効果について報告する。

ピロリ菌と感染

ピロリ菌 *Helicobacter pylori* は最近各メディアで名前をよく聞くようになってきた。しかしその実態については必ずしも理解できていないことが多い。そこでまず最初に「ピロリ菌とは何か」から始めたい。

1998年(平成10年)6月に日本胃癌学会があった。その中で大分大学の研究グループが、ピロリ菌を直接動物の胃の中に入れ長い間飼育すると、動物に胃癌が発生するという結果を発表した。しかもピロリ菌の有無で発生に明らかな差があった。つまりピロリ菌は明らかな胃癌の原因となった。さらに驚くべきことに、少量のピロリ菌を入れたものでも、発癌物質とされるものを加えると、動物の癌の発生率がかなり上昇することがわかった。要するに少量の発癌物質であっても、ピロリ菌の存在下で発癌が誘導されるという我々にとって見逃すことの出来ない恐ろしい事実が判明したのである。

ピロリ菌については1987年にオーストラリアのマーシャルという医師が、胃の中に存在する螺旋菌(螺旋状の形をした菌)として最初に

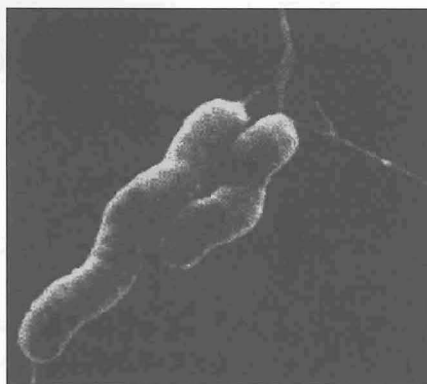


図1 ピロリ菌

発表した(図1)。それまではごく当然のこととして、胃の中は非常に強い酸性なので、その中に菌がいるはずはないと考えられていた。むしろ、強い酸性で胃壁を保護、すなわち外部の菌(微生物)の進入から我々の体を守っているという考え方が一般的であった。したがって胃の中には菌が存在しないと考えられていた。マーシャルの発見以降は、この非常に特殊な、逆に胃の中でなければ生き難いようなピロリ菌という菌の存在を認知せねばならなくなった。

ピロリ菌は菌体全体の約6%、我々の体に例えると皮膚全部がウレアーゼという尿素分解酵素で覆われているような、非常に特殊な性能を持っている。その性能とは、胃の中には多量の尿素がありそれを「基質」にしてこのピロリ菌が出すウレアーゼで分解する。分解されると、1分子の尿素から2分子のアンモニアが出る。さらに1分子の炭酸ガスが出る。このアンモニアで周りの塩酸を中和することになる。したがってピロリ菌は、菌体の内側はもちろんのこと、周辺の非常に強い酸を中和しながら生きて

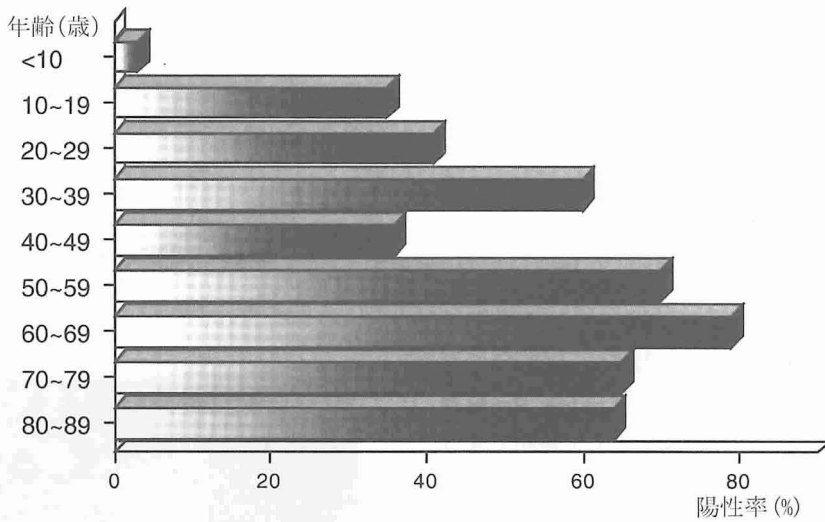


図2 東京都在住健常者のピロリ菌抗体陽性率

いるという、非常に理にかなった棲息をしている。

もうひとつのピロリ菌が非常に厄介な点は、生成したアンモニアが胃の粘膜等から吸収されると、粘膜内に入り後に述べるような活性酸素により、クロラミンという非常に細胞毒性の強い化合物を生じる。それが、ピロリ菌が胃に病変を起こす最大の原因だといわれている。

実際のところピロリ菌にとっては胃の中が最も棲みやすい環境であり、十二指腸・大腸に入ると、まるで忍者の如く球形に変形し、糞便等から排出される。このように外部の菌にとっては栄養のない状態の中でも、棲息が可能なわけ

である。

現在ではほとんどの人がすでにピロリ菌に感染しているだろう考えられている。1990年頃より多くの研究機関で爆発的に研究され、しかも胃癌とか胃炎の原因菌ではないかと、長い間疑われてきたわけであるが、前述の実験等によって、全世界的に胃の病気というのは、ピロリ菌による感染症に大いに依存していることが通説になってきた。

東京都在住の(健常者)、特に胃炎とか潰瘍の有無を問わず様々な人達にピロリ菌の抗体が血液の中にあるかどうかを調べた結果を図2に示す。抗体があるということは、ピロリ菌が棲

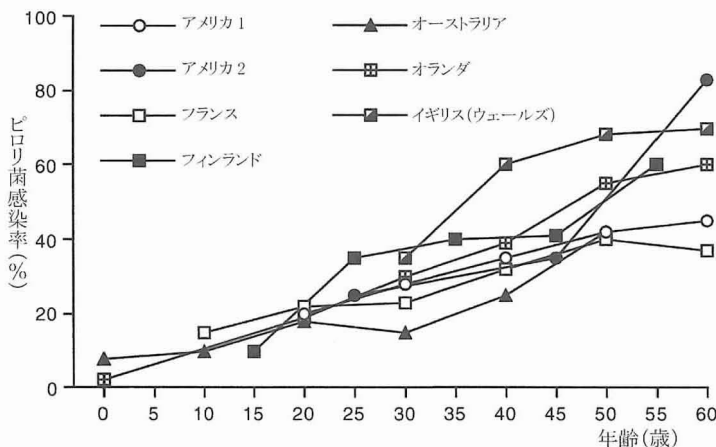


図3 先進国の年代別ピロリ菌陽性率

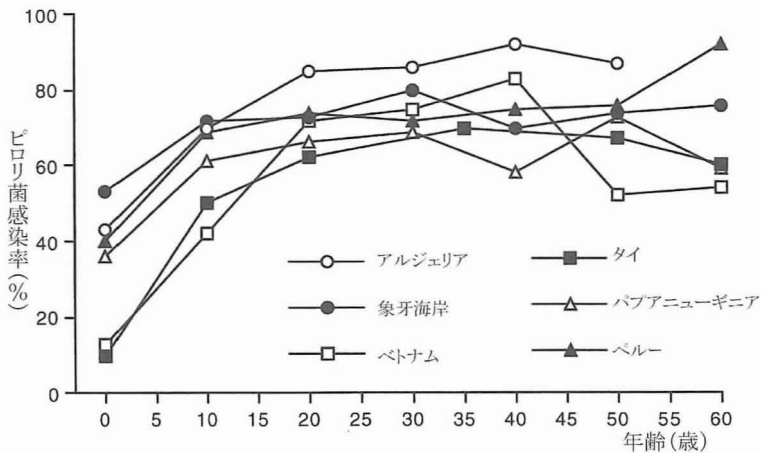


図4 発展途上国の年代別ピロリ菌陽性率

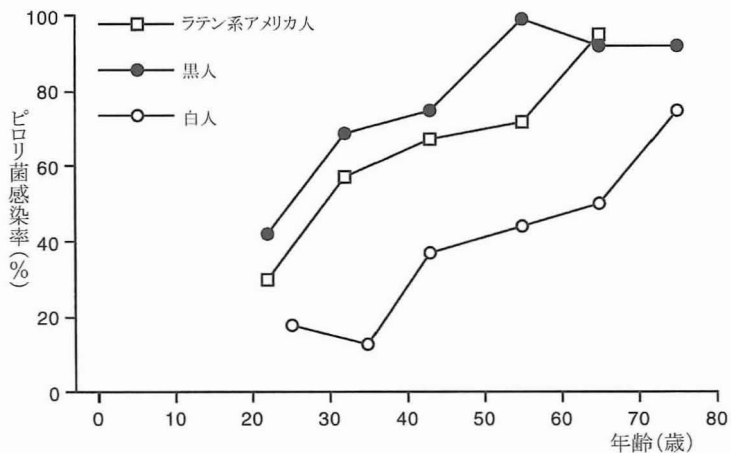


図5 アメリカ合衆国における、ラテン系アメリカ人、黒人、白人の年齢別ピロリ菌抗体陽性率

息している(いた)ことを示している。これを見ても一目瞭然であるが、幼児期にはほとんどの人が感染していないが、年齢を重ねるにしたがって、感染率はどんどん増えている。このように60才を超えたときには80%近くの方が陽性になっているとされている。

外国ではどうなっているのだろう。先進国といわれる国について図3に示した。アメリカについては2回の調査の結果を示しているが、いずれも調査対象年齢は60才までで、日本の例と同じように80%ぐらいの人が感染している。年齢が低いときはどの国においても感染率は低いといえる。他のフランス、フィンランド、オーストラリア、オランダ、イギリスでも似たような傾向になった。

これに対して図4には発展途上国とされる地域についての調査結果を示した。アフリカのアルジェリア・象牙海岸、アジアのベトナム・タイ・パプアニューギニア、南米ペルーが対象国である。先進国の場合とかなり異なり幼い時から感染している。これは一見アレルギーの患者の数が先進国では非常に多いというのと逆の意味で似ており、その国の衛生状態のレベルとピロリ菌の感染率とに相関性があるという疫学的事実が見える。

そうした一例として、アメリカにおいて人種別に調べた結果を図5に示す。一番陽性率の低いのは、白人の罹患率であり、前述の東京都の調査とよく似たカーブを示している。黒人では陽性率が非常に高く、発展途上国のデータに類

似している。ラテン系の米国人はその中間で、概していえば、衛生レベルと相関しているように考えられる。

これまでの説明で、ピロリ菌に感染するという事実は理解いただけだと思う。それではピロリ菌の感染経路はどうなっているのだろうか。一番に感染ルートとして考えられるのは糞口・水系感染である。すなわち文化やトイレの設備の程度（水洗か否か）もかなり影響している。また、ピロリ菌を胃の中に持っている人の唾液の中にかかなりの頻度でピロリ菌が存在する。したがってピロリ菌を持っている人とキスをするとき経口感染することになる。あまりいわれていないが、当然歯磨き粉、歯ブラシを共有で使うと家族内での感染も顕著となる。先に、乳幼児は感染率が非常に低いと説明したが、家族のピロリ菌感染程度が強い家庭では幼い子供も感染しているようだ。

注目したいのは、医療器具での介在感染がかなりの頻度で現れることである。少し胃の調子が悪いといって気軽に胃カメラを飲む。構造的に胃カメラというのはなかなか消毒しにくいものである。したがって胃カメラを介した感染が、かなりの程度であると考えられている。

さらに、動物からの感染もある。最近ではペットブームであり、ペットとキスする人がいる。特に犬などは飼い主を（も）舐めたがる。動物のピロリ菌保有率は高いとされており、このような行為は感染の点からは危険なことである。

潰瘍の形成と療法



図6 潰瘍発生に関与する因子

潰瘍がピロリ菌感染によって形成されてゆく過程の模式図を図6に示す。まずピロリ菌そのものが先述のような原因、一つはアンモニアを出すことによる胃粘膜障害、それから二次的なより強力な粘膜障害性物質としてのクロラミンによるそれがある。それ以外にピロリ菌とNSAIDs（エヌサイズ）の関係があげられる。NSAIDsというのはアスピリンやインドメタシンのような非ステロイド系抗炎症剤のことである。この抗炎症剤で胃の粘膜が脆弱化し、そこにピロリ菌が共存すると潰瘍が形成しやすくなり、様々な重篤な疾患を起こす。ストレスを受けやすい人は、さらに酸分泌が亢進し潰瘍を形成しやすくなる。いわゆる胃酸過多だけで潰瘍になるかというところでもない。私たちの胃は元々酸を分泌しているので、酸に対する保護機構は確立されている。しかし、この非ステロイド系の抗炎症剤、ピロリ菌およびストレスによってその保護機構が破れ、これが潰瘍発生の原因となっている。

一方、胃潰瘍と同様に最近多く報告されているのが十二指腸潰瘍である。十二指腸内は微アルカリ性なのになぜ潰瘍が起こるのか、その機構を図7に示す。酸分泌を亢進するようなさまざまな条件、たとえば前述のストレスが関わると、ガストリンが増加し、ソマトスタチンというホルモンが減少する。そのような状況のときに、ピロリ菌によって胃炎が起こると、酸が非常に多く分泌される。胃には、酸に対する抵抗性が充分にあるが、十二指腸はもともとアルカリ性なので、保護力が胃ほどではない。そうすると十二指腸内は胃のように保護できず粘膜に変性が起こる。その結果、炎症を起こし十二指腸内において粘膜防御機構が破綻し潰瘍になるのである。

胃潰瘍も十二指腸潰瘍も、一旦治癒しても再発するというケースが非常に多く、その再発の最大の原因はピロリ菌によるのだろうということが最近指摘されている。逆にいうと、ピロリの除菌治療を行って完全に成功した人は、再発率がほとんど0%に近づいている。

それでは、このピロリ菌の除菌治療と酸分泌

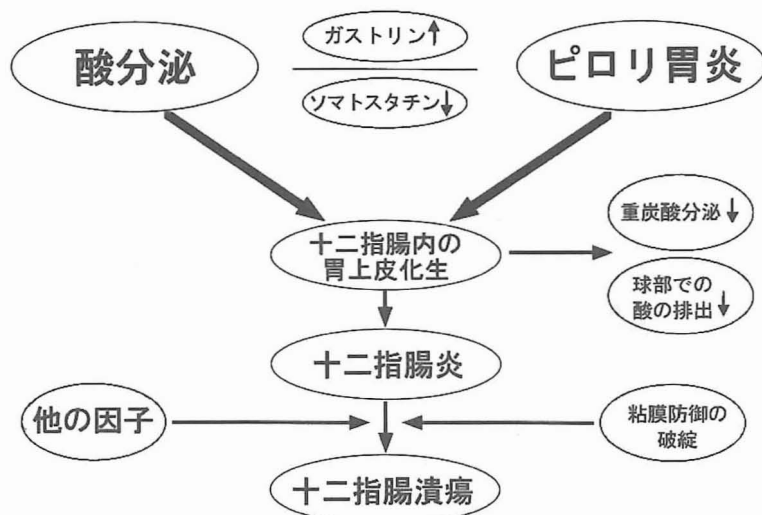


図7 十二指腸潰瘍発症のモデル

抑制薬について比較してみよう(表1)。

除菌治療とは抗生物質を使うことである。それも1種類ではなく、2・3種類の抗生物質を使って除菌を行うのである。しかしながらこの方法も万全ではない。第一の問題は、抗生物質の中でも例えばペニシリン系・セファロスポリン系という非常に強い抗生物質は使えないということである。なぜなら、胃の中の塩酸によりこれらの抗生物質が無効になる。したがって使用可能な抗生物質が限定されるのである。第二の問題として、抗生物質は塩基性の化合物が多いので、胃内の塩酸(酸性)という環境の下では、その作用が弱くなることである。よってピロリ菌を除菌する抗生物質療法においては、従来他の菌に対して使用されていた抗生物質の用量よりもかなり多く使用する必要がある。

酸分泌抑制剤とは、塩酸を生合成するATPaseという酵素が胃内にあり、この酵素の

阻害剤がこれにあたる。これを抗生物質と同時投与することにより、塩酸分泌を押さえて治療する。この併用療法はピロリ菌がいる人でなければ意味がないが、この方法は割合短期間に治療が完了するので、費用の点では安価となる。ただ、投与量が多いので副作用がかなり出てくる。特に肝障害・腎障害という深刻な副作用が出てくる可能性がある。

これに対して酸分泌抑制剤のみで治療を行うと再発が多いというのが定説である。テレビコマーシャルや店頭でよく見かけるH₂ブロッカーという胃薬があるが、この薬で治癒した潰瘍の場合、20~25%の割合で再発を起こすとされている。一旦再発した人は、何回治癒しても何回でも再発する。そういう面で治療に関しての問題が残っている。

酸分泌抑制剤はピロリ菌の有無にかかわらず、全例に適用できるものの、長期間飲まなくてはならないものなので治療費が高む。また副作用は、抗生物質程ではないものの無いとはいえない。種類にもよるが、例えばシメチジンという薬の場合は、肝障害を起こす可能性が報告されているし、鬱病を発生した例もある。また、特に若い男性に問題になる無精子症なる副作用も報告されている。

要するに、ピロリ菌の除菌は結構困難で、簡単に効果が発揮できない。それなら抗潰瘍作用

表1 ピロリ菌の除菌治療と酸分泌抑制薬の比較

	ピロリ菌除菌	酸分泌抑制剤
再発防止	優	良
潰瘍治療	良	良
適応	ピロリ菌+	すべて
費用	良	不良
副作用	しばしば	少
長期経過	不十分	満足
QOL	良	不良

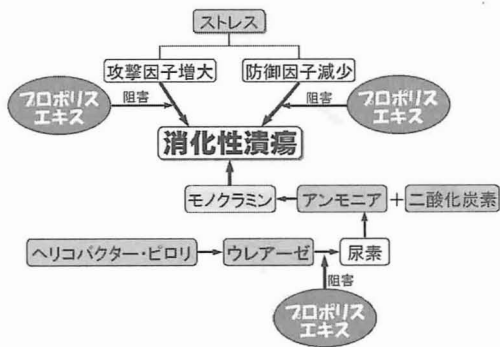


図8 プロポリスの抗潰瘍作用とウレアーゼ阻害活性

があり、かつピロリ菌の生きる環境を奪い尿素分解酵素の阻害活性が強く、さらに抗生物質的な作用、いわゆる殺菌作用がある化合物があれば理想的である。

プロポリスの抗菌作用と抗潰瘍作用

伊藤ら(1994)により、プロポリスに抗ピロリ活性物質が含まれていることが発表された。その主な抗菌成分はフラボノイドであった。ピノセンブリン、ガラングイン、クリシンという化合物にピロリ菌を殺す作用があった。これらのフラボノイドは、抗生物質(アモキシシリン)やプロトンポンプ阻害薬(ランプラゾール)ほど強力ではないものの好結果が得られたのである。医薬品でない化合物がこのような数字を示すことは注目されるべきことである。しかし、これらのフラボノイドはプロポリス中の主成分ではないため、抗菌作用が一定の値を示さない。

次に、私たちが示してきた抗菌作用以外のメカニズムでピロリ菌の増殖を抑制する方法を検証してみたい。すでに解説したが、ウレアーゼは菌体の6%を占めており、ピロリ菌にとって必要欠くべからざる酵素である。この酵素を阻害することがピロリ菌を胃の中に棲み難くしてしまう最も良い方法だと考えられるのは当然である。消化性潰瘍が起きる様々な要因の一つに攻撃因子(塩酸分泌量)が多くなること、あるいは胃壁の粘膜が脆弱化することが考えられているが、さらにもう一つの要因としてピロリ菌

の棲息がある。ピロリ菌によって尿素から産生したアンモニアが、モノクラミンになり、これが潰瘍を起こす原因になる。この3つが関与して潰瘍が悪化することになる。

プロポリスエキスは、図8のように攻撃因子増大、要するに塩酸分泌によって潰瘍が起こるところを抑制する。また、胃粘膜が脆弱化するところに働いて保護作用を強める。もうひとつは、ウレアーゼを阻害することにより尿素からアンモニアになるのを抑制する。よって、消化性潰瘍に対するこの3つの作用をプロポリスが有しているものと考えられる。これまでの研究で前二つの作用はある程度わかっていたのだが、後者のウレアーゼに対する作用はまったくわからなかった。それは従来のウレアーゼ測定方法にインドフェノール法を用いていたからである。この方法ではプロポリスのようにポリフェノールを多く含むものは測定が難しく、得られた結果が正確ではない。この問題は私たちの研究室で開発した「蛍光ラベル法」で解決できた。このことについては後で詳しく述べることにする。

ピロリ菌による胃粘膜障害模式図を図9に示す。ピロリ菌がウレアーゼを使って尿素を分解しアンモニアが生成する。これが直接胃の粘液を変性させ、空泡化変性を起こす。さらに粘膜の中に入ったものが、次亜塩素酸と反応する。次亜塩素酸はピロリ菌が出すサイトトキシンにより、間接的にインターロイキン-8を作り、これが好中球浸潤を増強し好中球が集まってくる。これが活性酸素を作り、活性酸素により塩素イオンが次亜塩素酸になる。次亜塩素酸によりアンモニアが酸化されて、モノクラミンになる。このモノクラミンは、直接DNA遺伝子も障害するので細胞を悪化させることが考えられる。ピロリ菌自身はちゃっかりしており、自分達は悪者(活性酸素)を出しているのだが、自らを障害しないようにするため、SOD(活性酸素消去酵素)を持っている。ピロリ菌は菌の表面に非常に高い活性のSODを持っており、自分自身を守っている。

抗潰瘍作用をみるために、ここでは水浸拘束

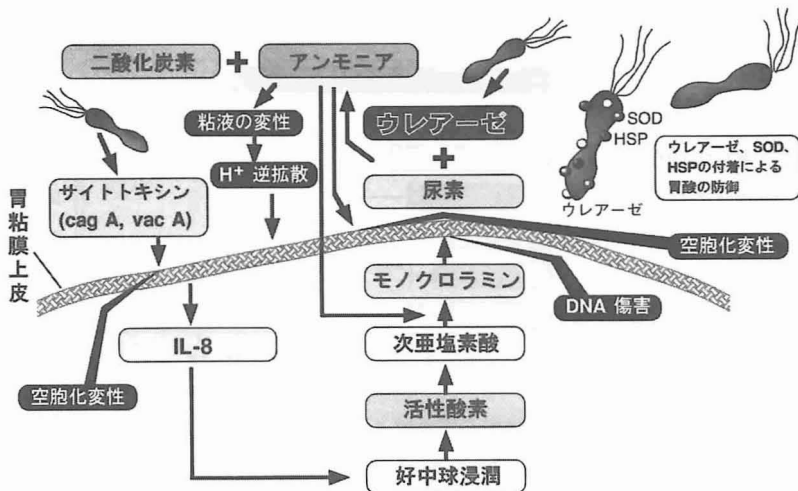


図9 ピロリ菌感染胃粘膜の模式図 平林ら(1996)を改変

ストレス潰瘍に対する効果を検討した。実験にはウィスター/ST系雄性ラットを用い、一週間の予備飼育後、24時間絶食させて薬物(今回はプロポリス)を経口投与する。プロポリスは、ストレス負荷10分前に経口投与する。ラットを身動きできないよう金網ケージの中に頭を上にして入れ、剣状突起(鳩尾の少し上)部まで水に浸す。23℃で7時間ぐらい浸すとストレスにより、胃の中に潰瘍を形成する。次に形成された潰瘍の面積を測定し、潰瘍係数(mm²)とする。

最初に中国産プロポリスエタノールエキスを用いたときの抗潰瘍作用を図10に示す。コントロール(薬物未投与群)では潰瘍部分の面積が13~14 mm²で、潰瘍が形成されたといえる。陽性対照としてシメチジン(H₂ブロッカー)を10 mg/kg(体重1kgに10mg)投与すると潰瘍の形成は少なく、阻害率は77%であった。これに対してプロポリスは、抑制はするものの濃度依存性がみられない。しかしながら、シメチジンよりも低濃度で抑制しているので抗潰瘍作用物質としては、充分と考えられる。

ブラジル産のプロポリスでも調べてみた(図11)。アレクリン系プロポリスは、抗潰瘍作用について濃度依存性がまったく見られず、図のようににばらつきがあり、阻害率も低かった。ゆえにこのプロポリスは抗潰瘍作用の観点

からは弱い作用のものと考えられる。ユーカリ系も同様なばらつきを示し(図12)、あまり効果がない。ところが、同じユーカリ系のプロポリスを超臨界抽出したものを使って実験をすると、10 mg/kgの投与で60%を超える阻害活性を示し、コントロールに対して有意差も見られた(図13)。しかし30 mg/kgという高容量になると、逆に抑制率が悪くなるのはおそらくプロポリス自体の胃に対する刺激作用が現れたのではないかと考えている。以上の結果より胃について考えるとプロポリスは大量に飲まない方が良いのではないかと考えられる。

プロポリスが抗潰瘍作用を有することは、これまでの結果で明らかである。もう一つの重要なポイントは、ピロリ菌に関連するウレアーゼ阻害活性である。その活性測定に従来はインドフェノール法を用いていた。活性測定のため反応液を発色させるときには、存在するアンモニアを次亜塩素酸で酸化し、クロラミンとフェノール性化合物(サリチル酸)と反応させて、キノクロラミンというのを作らせる。さらにそれをもう1Mのサリチル酸と反応させ、インドフェノールという青色の色素にして、色の濃度で判定する。つまりこの方法では、フェノール性化合物を用いるため、フェノール性化合物そのものにウレアーゼ阻害活性があるかどうかは測定できない。よって従来ウレアーゼの阻害活性は、世界的にフェノール性化合物については一

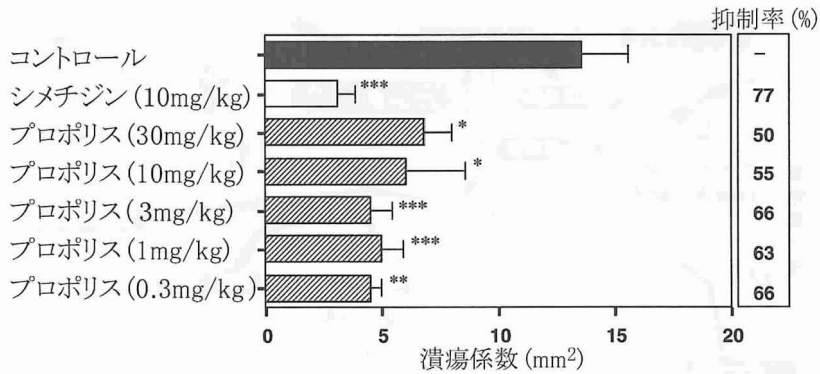


図 10 ラット水浸拘束ストレス潰瘍に対するプロポリス (中国産) の影響値は 5~6 反復の平均 (±標準誤差), *はコントロールに対する有意差 (P<0.05) を示す. ラットは Wistar/ST 8W (以下同様)

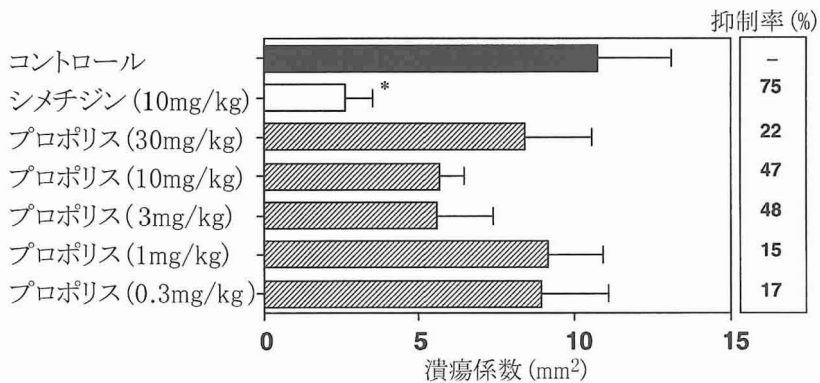


図 11 ラット水浸拘束ストレス潰瘍に対するプロポリス (ブラジル産アレクリン系) の影響値は 5~6 反復の平均 (±標準誤差), *はコントロールに対する有意差 (P<0.05) を示す

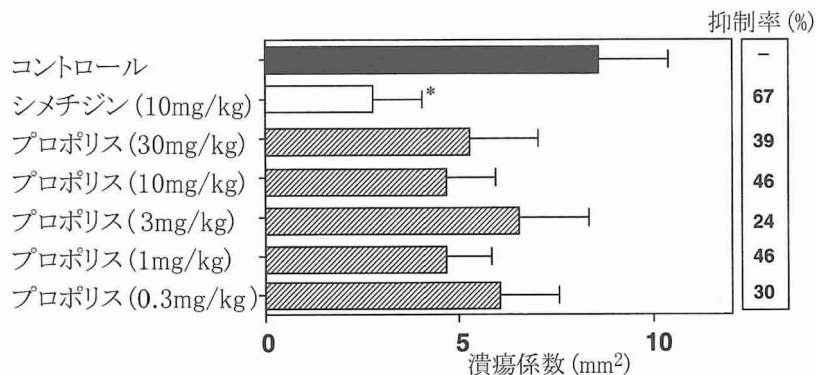


図 12 ラット水浸拘束ストレス潰瘍に対するプロポリス (ブラジル産ユーカー系) の影響値は 5~6 反復の平均 (±標準誤差), *はコントロールに対する有意差 (P<0.05) を示す

切報告がないのである。私たちもウレアーゼに関する一連のデータを学術論文にしていなくて世の中に報告はまったくないことになる。

インドフェノール法のもう一つの問題として、水溶性の化合物を検定するときには大丈夫だが、水に溶けず有機溶媒にしか溶けない化合

物、プロポリスもそうであるが、このようなものを測定する場合には、一旦有機溶媒に溶かして実験を行うことになる。このような場合、有機溶媒そのものが濃度依存的に発色を妨害する。結局、インドフェノール法では、極めて限定された化合物しか測定できないことになる。

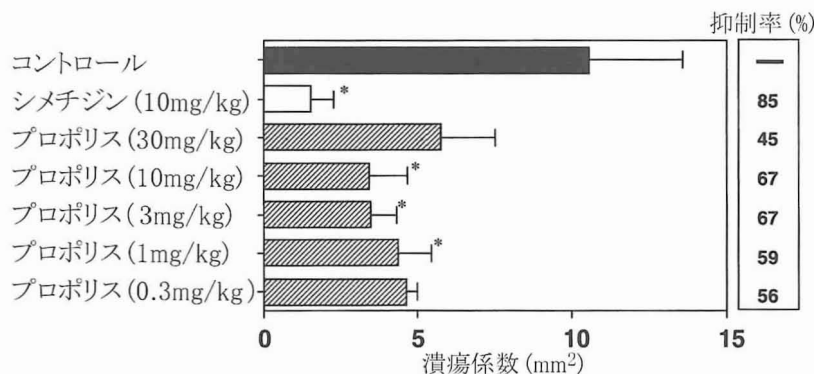


図13 ラット水浸拘束ストレス潰瘍に対する超臨界抽出プロポリス（ブラジル産ユーカリ系）の影響値は5~6反復の平均（±標準誤差），*はコントロールに対する有意差（ $P < 0.05$ ）を示す

そこで、何としてもフラボノイドを含めフェノール化合物のウレアーゼ阻害活性を調べたいと考え、種々検討の結果、新しい方法を作り上げた。それは従来のように、アンモニアを発色させて色の濃度で見る曖昧な方法でなく、生成したアンモニアをダンシルクロライドという蛍光発色色素と定量的に反応させ、生成したダンシルアミドを高速液体クロマトグラフィーを用いて、クロマトのピーク面積から定量する直接法である。この方法では生成した微量のアンモニアを測定可能であり、ウレアーゼの活性を正確に測定できることになった。

実際の測定にあたっては、まず酵素（ウレアーゼ）に阻害剤（プロポリス）を作用させた後、基質である尿素を加え反応させる。次にアルカリ性にして酵素反応を停止させる。続いてダンシルクロライド（蛍光発色剤）を加え、アンモニアと反応させてダンシルアミドを生成させ

る。余剰のダンシルクロライドをグリシン（アミノ酸）を加えて全て反応させてしまう。それから有機溶媒（クロロホルム）にて抽出を行い、ダンシルアミドのみを高速液体クロマトグラフィーで定量する。

実際の測定結果を図14に示す。陽性コントロールには、アセトヒドロキサム酸とオメプラゾール（プロトンポンプ阻害剤）を用いた。阻害剤としてのプロポリスを三種類用いた。その中で一番阻害活性が強かったのはブラジル産のアレクリン系のプロポリスであり、（50%阻害濃度： IC_{50} ）が $0.004\mu\text{g/ml}$ という非常に強い活性を示した。ブラジル産プロポリスとしてはこの一種類しか検討していないので確証はないが、中国産でもオメプラゾールに匹敵する阻害活性があるので、プロポリスはウレアーゼに対してかなり強力な阻害活性を持つものと考えている。

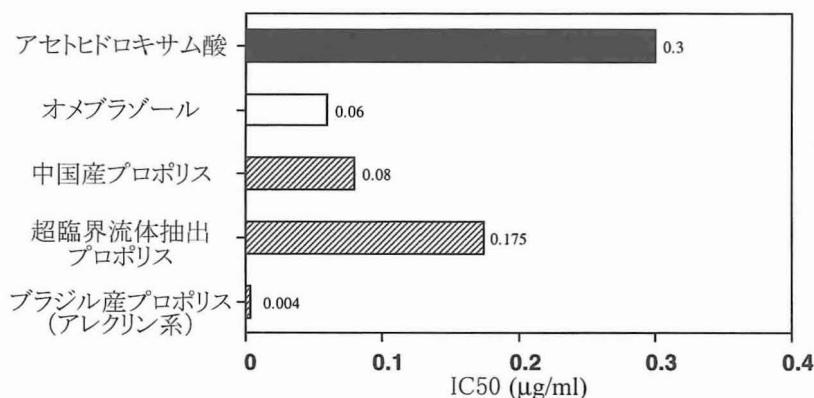


図14 プロポリス抽出物のウレアーゼ阻害活性

結局、プロポリスは若干の抗菌活性と非常に強いウレアーゼ阻害活性により、ピロリ菌が生存し難いような環境を消化器の中に形成できる可能性があると考えている。つまり、有能な抗潰瘍薬としての可能性が大いに期待できる。プロポリス中あるいはその他のポリフェノール化合物についても現在懸命にこの作用をチェックしている。その結果、フェノール類は多少なりともウレアーゼ阻害活性を有することを発見した。

以上まとめると、消化性潰瘍に対する作用においては中国産プロポリスのエタノールエキスと超臨界抽出のエキスが同程度の作用を示し、シメチジンと同程度の活性であった。しかしながら、中国産プロポリスと比較するとブラジル産プロポリスの抗潰瘍作用は弱いものであった。ウレアーゼに対する阻害活性は、プロポリス全体としてかなり力を秘めているといえ、今後の研究の発展が期待できる。

(〒770-8514 山城町西浜傍示 180 徳島文理大学)

引用文献

- 原澤茂・高橋信一. 1996, 「ヘリコバクター・ピロリ」, 医薬ジャーナル社. pp. 1-20.
- 東健. 1988. 医学のあゆみ 127: 505-508.
- 川野淳. 1995. 治療学 29: 749-752.
- 前田正知. 1995. 薬学雑誌 115:15-23.0
- Mashall. B. J. 1984. Lancet 2:1311-1315.
- Mashall. B. J. 1985. Med. J. Aus. 142: 439-442.
- Mashall. B. J. 1988. Lancet 6:1473-1476.
- 宮高透喜・佐藤利夫. 1997. Biol. Pharm. Bull. 20: 496-501.
- 宮高透喜・佐藤利夫. 1997. Biol. Pharm. Bull. 21: 723-729.
- Odake, S. 1992. Chem. Pharm. Bull. 40: 2764-2768.
- Odake, S. 1994. Biol. Pharm. Bull. 17: 1329-1332.
- 玉熊正悦. 1986. 医学のあゆみ 125:433-439.
- 寺野 彰. 1996, メビオ 13:16-56.
- 殿勝康司. 1988. 別冊医学のあゆみ 43-46.
- Tsuchiya, M. 1995. Biol. Pharm. Bull. 18: 1053-1056.
- Warren, J. R. 1983. Lancet 1:1273-1275.
- TOSHIO SATO and HIDKEI MIYATAKA. *Helicobacter pylori* as a prime cause of stomach cancer and effect of propolis on the bacteria. *Honeybee Science* (1999) 20(2): 75-84. Fac. Pharmaceut. Sci., Tokushima Bunri Univ., Yamashiro-cho, Tokushima, 770-8514 Japan.

A possible connection between *Helicobacter pylori* (HP) and stomach cancer has recently attracted considerable attention. While speculation has so far been made widely that HP may be a cause of gastric ulcers, its carcinogenic action has been experimentally verified. These circumstances have prompted us to study the preventive action of propolis on gastric ulcers with special attention to HP and inhibitory action on its urease.

HP are bacteria inhabitable in strongly acidic media like gastric juice because their surface is covered with a lorica consisting mainly of urease molecules that can indirectly neutralize the gastric acid. Also, ammonia generated through the action of urease in gastric mucosa on urea forms strongly toxic substances which harm the stomach. Most people are now known to be infected by HP and hence they may get stomach diseases.

In this work, an examination of the preventive effect of propolis on experimentally developed ulcers caused by stress has revealed its remarkable effect, superior to that exhibited by H₂ blockers. There found very effective propolis which having much more potent inhibitory action than usual gastric acid secretion suppressor.

In conclusion, propolis has been suggested to be promising in preventing stomach diseases from developing since it has been shown not only to suppress stomach ulcers but to inhibit the enzymatic activity of urease.