

LECTURES

魅力ある講義と生理学教育（消化器）

テーマ：消化管運動の発生機序並びに自律神経性制御

奈良県立医科大学生理学第二講座

高木 都

まず、インターネットで国際消化管機能障害財団（International Foundation for Gastrointestinal Disorders）のHP（<http://www.iffgd.org/>）にアクセスして消化管機能障害（Gastrointestinal Disorders）のうち消化管運動障害（Gastrointestinal Motility Disorders）とは何かを見てください。そこには次の通り記載されています。

1) 「運動」とは消化管において内容物を混和し輸送する筋肉の収縮である。

2) 消化管は食道、胃、小腸（栄養物の吸収）、結腸（水分の再吸収と食物残渣）の4つの部位から構成されるが、これらの異常運動や異常感受性は特徴的な症状を起こす。

さらに具体的な腸運動障害を例示すると、(1) 小腸の異常運動として、腸偽閉塞を起こす、(2) 弱い収縮や非同期収縮が原因で膨満感や痛み、悪心・嘔吐のような症状を起こすことが指摘されています。

これらから、消化管運動が正常に発生していなければ私たちの身体に色々な障害が起こることが理解できたと思います。

I. それではこの消化管運動はどのようなメカニズムで発生しているのでしょうか？

消化管は自動運動を有しますが、この自動運動は筋原性か神経原性かという論争が永年に亘ってなされた結果、神経原性ではないという意見が大勢を占めるようになりました。これは神経の興奮を抑えるフグ毒（tetrodotoxin）を作用させても、除神経を行っても、これらの自動運動が消失しな

いことから確からしいと考えられるようになりました。それでは、筋原性活動であるということになるとその歩調取りを司る細胞はなにか、また自発活動発現の細胞内機序はどうかといった問題が出てきますが、それらはそのまま残されていました。今から10年余前に*c-kit* 遺伝子欠損マウスにおいて腸運動が低下していることが発見され、この発見に続く多くの研究の成果として、*c-kit* 免疫染色陽性であるカハールの間質細胞（Interstitial cells of Cajal：ICC）が、消化管平滑筋の自発活動の歩調取り細胞であろうと認められてきております。

小腸の自動運動は空腸では腸管内容物がほとんどない状態ですが、振子運動（しんし運動）が顕著に認められます。この運動は縦走筋が主として収縮・弛緩を行い、長軸方向の変化が顕著に起こります。この自動運動によって液状になっている腸管内容物は混和されこの運動だけで緩やかに輸送もされます。また、回腸では、振子運動のみならず分節運動といわれる輪走筋の強い収縮が起こります。このときには腸管内腔圧は高くなり、これが多発すれば腸管内容物は十分混和されます。

これらの腸管を摘出して、通気したタイロッド液槽（摂氏37度）中に置くと振子運動・分節運動あるいはこれらのハイブリッドの自発運動を起こします（図1）。

II. 歩調取り細胞—カハールの間質細胞（ICC） —とは

これらの自動運動の歩調取り細胞は、主として

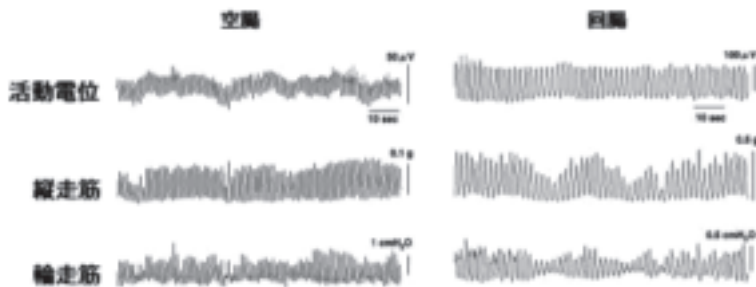
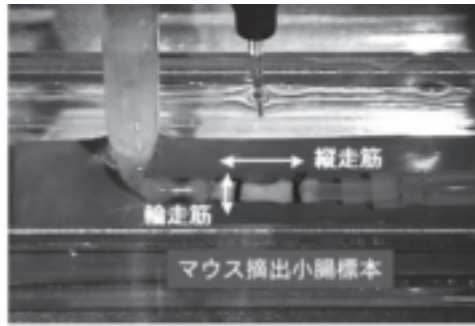


図1. マウス摘出小腸の自動運動

筋層間神経叢 (Myenteric Plexus) と同じレベルに存在する ICC (ICC-MY) であると認められてきました (図2)。また、深部輪走筋層に存在する ICC (ICC-DMP) (図2) は壁内神経系による調節を受けています。ICC の細胞質にはミトコンドリア、カベオラ構造が豊富に存在し、ギャップジャンクションを ICC 同士、あるいは平滑筋との間で豊富に形成し、電気的な興奮伝達がスムーズに行われるための特徴的な超微細構造を有しています。

カハールの間質細胞による歩調取りの過程を少し詳しく説明してみましょう。ICC 細胞で自発的に活性化された歩調取り電流は徐波を形成し、ギャップジャンクションを介して作られた ICC ネットワークを介してあらゆる方向に電気緊張性に伝導していきます。ICC-MY で発生した徐波は輪走筋層を構成する平滑筋細胞に伝導し脱分極を起こし L-型 Ca チャネルの活性化を起こします (図3)。同様に、縦走筋層の平滑筋細胞にも伝導し脱分極を起こし L-型 Ca チャネルの活性化を起こすと考えられます。分節運動時には前者の過程が主

要に起こり、振子運動の時には後者の過程が主要に起こると思われれます。

また、ICC と壁内神経系 (ENS) とのクロストークも重要です。ICC の自発活動に対し ENS の調節機能が働くことは生理学的にも重要と思われれます。ENS の運動神経による促進性および抑制性入力筋層内 ICC (ICC-DMP) へかけられた上で、ICC-DMP から平滑筋細胞へ興奮が伝導されます (図3)。

III. 歩調取り細胞が欠損すると自動運動はどうなるでしょう？

まず、歩調取り細胞が欠損している変異マウスの説明をしましょう。

(1) W/W^v 変異マウスとは

癌原遺伝子 c-kit の産物であるレセプタ型チロシンキナーゼ C-KIT を ICC が発現していることから、C-KIT をマーカーとして ICC を同定できるようになりました。C-KIT は分子量約 145kD で細胞外に 5 つの免疫グロブリン様ドメインを持ち、リガンドはステムセルファクタ (SCF) また

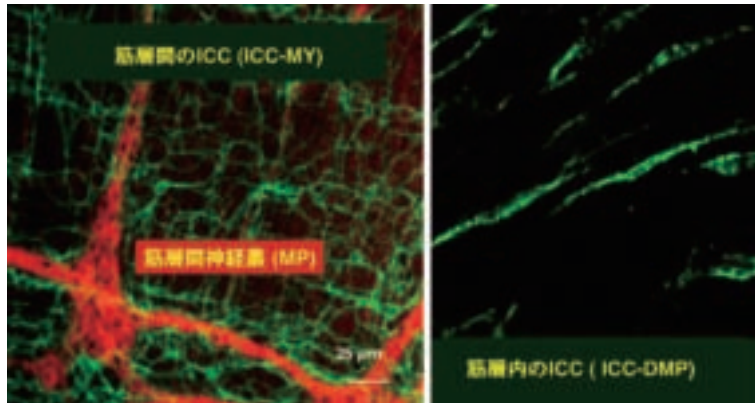


図2. カハールの間質細胞 (ICC) ネットワーク

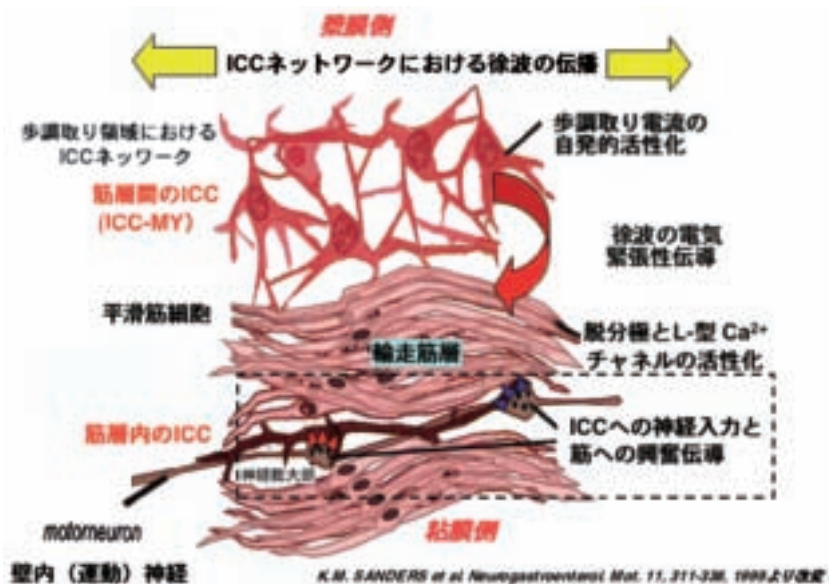


図3. 歩調取りメカニズム

はスチールファクタ (SLF) とよばれ、これが結合すると、C-KITは二量体を形成し、細胞内でチロシン酸化が起こります。

以前から皮膚 (毛), メラニン色素欠損, 貧血, 不妊, マスト細胞欠損の4つに症状を示すW突然変異マウスが知られていました。このマウスがc-kit遺伝子の突然変異のためC-KITの機能が喪失していることが明らかにされ、C-KITの機能を分化・増殖に必須としているメラノサイト, 赤芽

球, 生殖細胞, マスト細胞が欠損していることが認められました。ついで、ICCもC-KITを発現しており、ICCの分化・増殖にC-KITの機能が必須であるためICC欠損による消化管運動障害が見られることが当然予測されました。

しかし、変異マウスが普遍的に持っている「重要な機能を担っている遺伝子の変異が起こると生存自体が困難である」という問題がW突然変異マウスにもあてはまり、W突然変異マウス

(W/W) は生きては生まれません。このW突然変異マウス (W/+) と、チロシンキナーゼの低下を示すけれどもレセプタの細胞外領域は正常に発現している W^v突然変異マウス (W^v/+) を掛け合わせて生きて生まれてきたのが W/W^v 変異マウスであります。この W/W^v 変異マウス腸管では ICC-DMP は存在しますが歩調取り細胞と考えられている ICC-MY が欠損しています。もちろん壁内神経系は正常に存在しています。そのような腸管では運動機能がどんな変化を生じるかを次項で述べます。

(2) 歩調取り細胞が欠損している W/W^v 変異マウス小腸の自動運動

ICC 欠損による消化管運動障害 (先行する研究では消化管運動が起らないと言われている。) が見られることは当然予測されました。

しかし、この W/W^v 変異マウス小腸では歩調取り細胞と考えられている ICC-MY が欠損していますが (図4B), ICC-DMP は存在します。従って、野生型マウスで記録される ICC-MY から発生してくる電気的な徐波は記録されませんでした (図1参照)。ところが、驚いたことに、摘出した腸管標本は、不規則ではありますが自動運動は起

りました (図4A)。

W/W^v 変異マウスは貧血がひどく体調は必ずしもよくありませんが、生きて生まれ直ちに死亡することはありません。もし当初予測したように消化管運動が起らなければ、当然死亡するはずですが、不規則であるが自動運動があるという結果はこれらの事実から当然であるといえるかもしれません。さらにこれらの不規則な運動に対する神経性調節の有無を検討したところ、一酸化窒素作動性神経による抑制を受けていることが明らかになりました。これらの神経性抑制をはずしてやると野生型マウスほど規則的な自動運動ではありませんが、より規則性を増した自動運動が記録されました。

それではこの自動運動はどこから発生しているのでしょうか？

神経性調節を受けていることから考えて ICC-DMP が関与していることは疑う余地はないと思います。しかし、ICC-DMP 自体に歩調取り機構が存在しているかどうかは、現段階では否定的です。そうすると平滑筋自体の自動能と考えざるを得ません。この自動能は野生型では認められず、ICC-MY が欠損している W/W^v 変異マウス小腸で

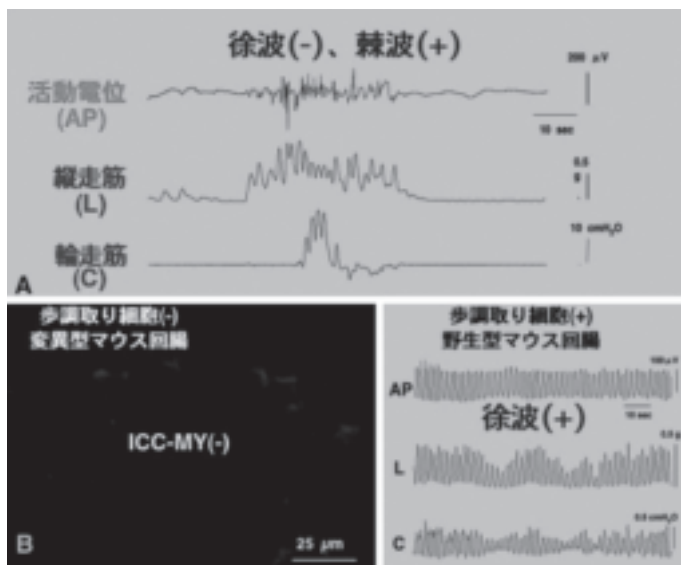


図4. 歩調取り細胞 (-) 変異型マウス回腸の自動運動

のみ獲得された特質と考えられるのではないでしょう

以上をまとめますと

1. もともと遺伝的に歩調取り細胞であるカハールの間質細胞 (ICC) が欠損している消化管では、電気的な徐波は記録できず、規則的な自動運動は消失した。

2. しかし、不規則な自動運動は起こった。この結果は、ほかの歩調取り機構 (平滑筋細胞?) が働いている可能性を示唆している (図5)。

ということになるでしょう。これは予想外の結果でしたが、こういうところにサイエンスの面白さもあるのではないのでしょうか。生体の恒常性 (ホメオスタシス) 維持機構の見事さの一例かもしれません。

IV. 蠕動運動の発生機序

消化管の運動で腸内容物を口側から肛門側へ運搬する運動機能は蠕動運動です。この運動機能には腸壁内神経系が重要な役割を果たすことはよく知られていることです。

(1) 腸壁内神経系とは

消化管壁には、中枢神経系に劣らないような神経のネットワークが存在します。神経細胞の数も1億から10億個存在すると言われていています。これらの、神経系は、知覚神経、介在神経、運動神経の3種類のタイプから構成されています。粘膜下に存在する粘膜下神経叢 (マイスナー神経叢) と外縦走筋層と内輪走筋層の間に存在する筋層間神経叢 (アウエルバッハ神経叢) が運動や、吸収、分泌といった生理学的に重要な消化管の機能の制御を行っています。粘膜下神経叢の神経節は小型でネットワーク自体も疎らです。一方、筋層間神経叢の神経節は大型で100個以上の神経細胞を有します。神経節細胞の代表的なものに、AH/II型細胞とS/I型細胞があります (図6)。前者は主として、知覚神経や介在神経として働き、後者は主として運動神経として働くと考えられています。また、筋層間神経叢のネットワークは三次神経叢の存在もあり、濃密です (図6)。粘膜下神経叢と筋層間神経叢の間でのクロストークも存在し、蠕動反射の基盤をなす粘膜内反射も、両神経叢の巧みにチューナップされたメカニズムのなす技と

1. もともと遺伝的に歩調取り細胞であるカハールの間質細胞 (ICC) が欠損している消化管では、電気的な徐波は記録できず、規則的な自動運動は消失した。
2. しかし、不規則な自動運動は起こった。この結果は、他の歩調取り機構 (Muscle?) が働いている可能性を示唆している。

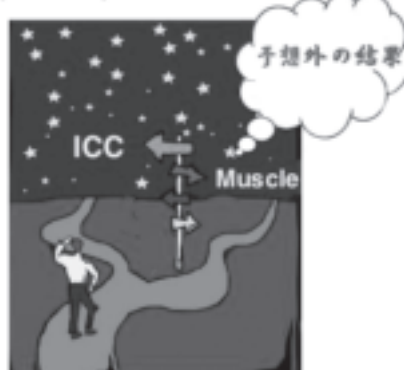


図5. まとめ1

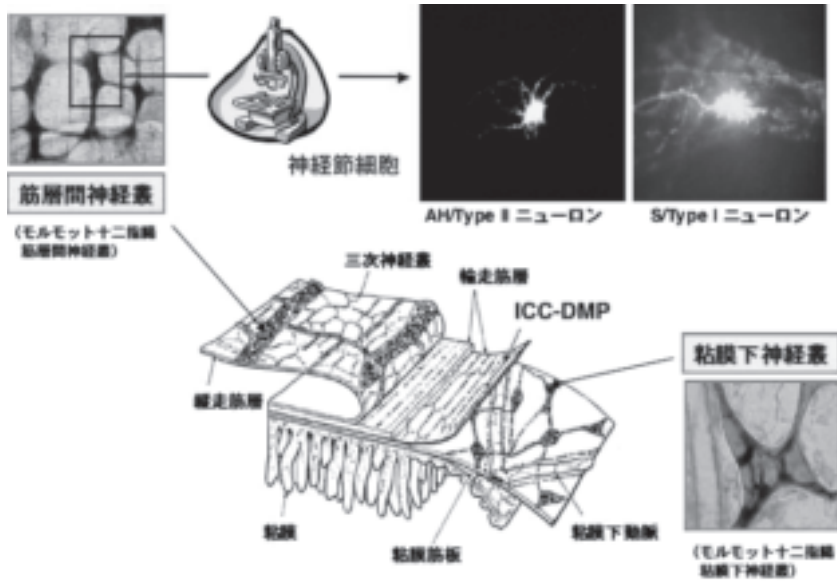


図6. 腸壁内神経系ってなあーに

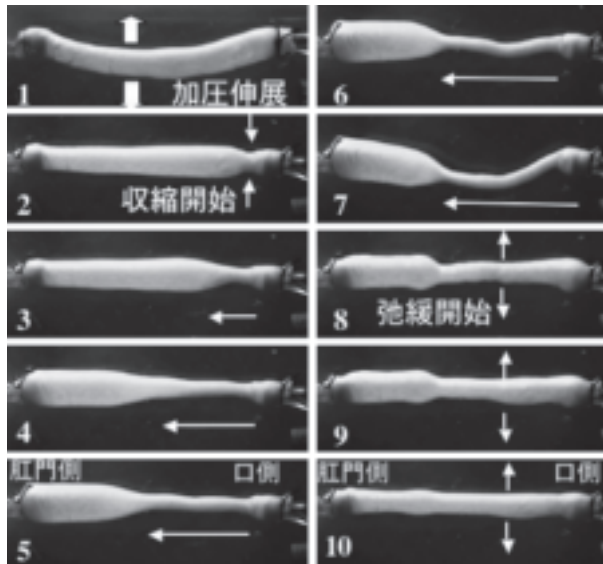


図7. ラット遠側結腸の蠕動反射

いえるのではないのでしょうか。

(2) 加圧伸展による蠕動反射

ラット遠位側結腸を摘出後タイロード液槽中に留置し、腸管腔へタイロード液を持続的に注入し加圧伸展すると(図7の1)、ある閾値(図7の例

では5.6cm H₂O)を超えると口側から収縮が始まり肛門側へと伝播していきます(図7の2→6)。最大収縮時には、腸管は非常に細くなりうねりさえ生じます(図7の7)。勿論、生体内においては、腸管は腸間膜で固定されていますからこれほどの

強いうねりは起こらないと思われませんが、このような強い収縮が起こったときには強い痛みを伴うと思われます。最大収縮に達した後は、弛緩が順次起こります（図7の8→10）。生体内においては、遠位側結腸という部位は、十分栄養が吸収されて脱水された腸管内容物が貯留してくると、それを大蠕動により直腸へ運搬する役割を持っており、小腸のように自動運動が起こっている訳ではありません。この観察された蠕動反射は、生体内においては、大蠕動に匹敵するものであると考えられます。

(3) 蠕動反射時の輪走筋・縦走筋の振る舞いは？

蠕動反射時の輪走筋・縦走筋の振る舞いについては、アメリカ学派と日本学派で大きな意見の違いがありました。それは、アメリカ学派は、蠕動反射の際には腸内容物（bolus）の口側輪走筋の収縮と肛門側輪走筋の弛緩が一義的に重要で、それに伴って口側縦走筋の弛緩と肛門側縦走筋の収縮が受動的に起こると考えてきました。一方、日本学派は、蠕動反射の際には腸内容物（bolus）

の口側輪走筋・縦走筋の収縮と肛門側輪走筋・縦走筋の弛緩が重要であると考えてきました。しかし、最近になって、アメリカの研究者から、日本学派の説を支持する研究結果が報告されました。

ラット結腸伸展標本において口側輪走筋・縦走筋の細胞内電位と肛門側輪走筋・縦走筋の細胞内電位を同時記録した結果が示されたのです（図8）。この結果を見ると、2cmの長さの伸展部位の口側平滑筋細胞では輪走筋・縦走筋とも自発的に興奮性接合部電位（Excitatory junctional potential；EJP）を示しており、肛門側平滑筋細胞では輪走筋・縦走筋とも自発的に抑制性接合部電位（Inhibitory junctional potential；IJP）を示しております。EJPは平滑筋の収縮を起し、IJPは平滑筋の弛緩を起します。また、これらのEJPとIJPが独立して起こっていることは、両者が常に同期しているわけではなくIJPが欠落することもある（図8C、矢印）ことから明らかです。このような明確な実験結果が示されたのは、実験技術の進歩がもたらした成果であると思われます。

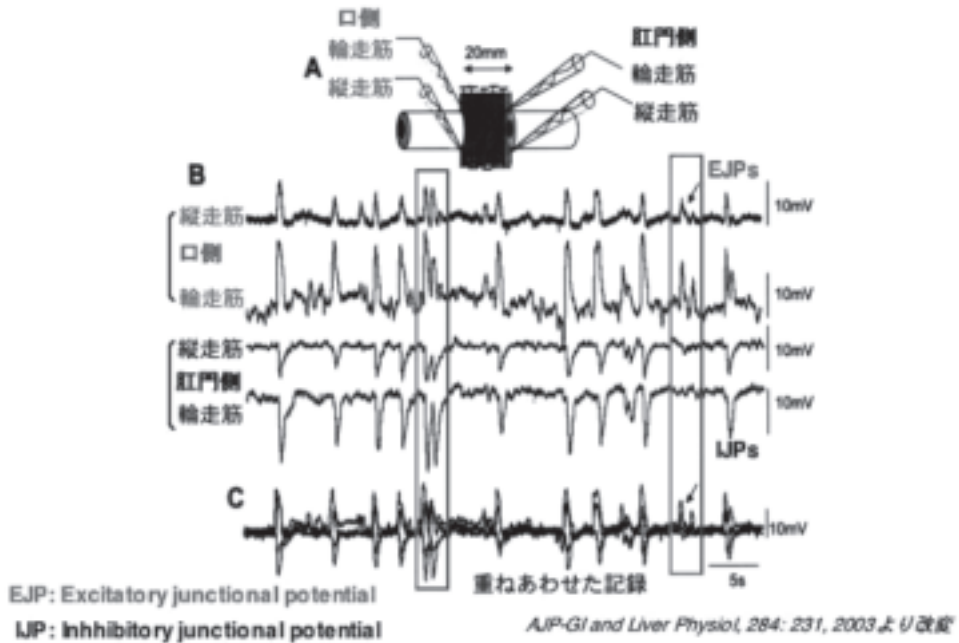


図8. ラット結腸伸展標本における4平滑筋細胞からの同時記録

口側EJPはムスカリン受容体遮断薬アトロピンを作用させると消失することから上行性興奮性神経はコリン作動性であります。肛門側IJPについては、縦走筋のIJPは一酸化窒素合成阻害薬を作用させると消失し、輪走筋の遅いIJPも消失しました。しかし、輪走筋の速いIJPは残存し、Kチャンネル遮断薬アパミンを作用させると消失しました。これらの結果から、下行性抑制性神経は、一酸化窒素作動性とそれ以外の非アドレナリン作動性神経からなることが明らかになりました。

(4) 絵筆による軽い圧刺激による上行性興奮と下行性抑制反応

同じラット結腸伸展標本において、絵筆により軽い圧刺激を局所の神経節に繰り返して与えながら口側輪走筋の細胞内電位と肛門側輪走筋の細胞内電位の同時記録を行うと(図9A), 口側では上行性興奮反応であるEJPを肛門側では下行性抑制反応であるIJPが減衰することなく得られています(図9B)。これは、局所の神経節の絵筆で軽く擦るような刺激によっても上行性興奮反応と下行性抑制反応が起こることを示した点で重要な知見

と思われます。というのは、生体内において腸管内容物が移動する際には腸管壁の伸展のみならず粘膜を軽く擦るような刺激も加わっているからです。

(5) 腸の法則 (Law of intestine)

蠕動運動は腸の法則に従って発生します。すなわち、腸壁を伸展したり、粘膜を化学的あるいは物理的に刺激したりすることにより、刺激部位の口側で上行性興奮反応による収縮を肛門側で下行性抑制反応による弛緩反応を起こします。このような、蠕動反射が内容物の移行に伴って順次、連続的に起こることによって蠕動運動となります。上行性興奮反応はコリン作動性、下行性抑制反応は一酸化窒素作動性やそのほかの非アドレナリン抑制神経により起こります(図10)。

最初にも述べたとおり、この蠕動運動には腸壁内神経系が重要な役割を果たすことは理解できたと思います。

しかし、小腸では、結腸と異なり自動運動である振子運動や分節運動が常時起こっています。そういう部位での蠕動運動にカハールの間質細胞は

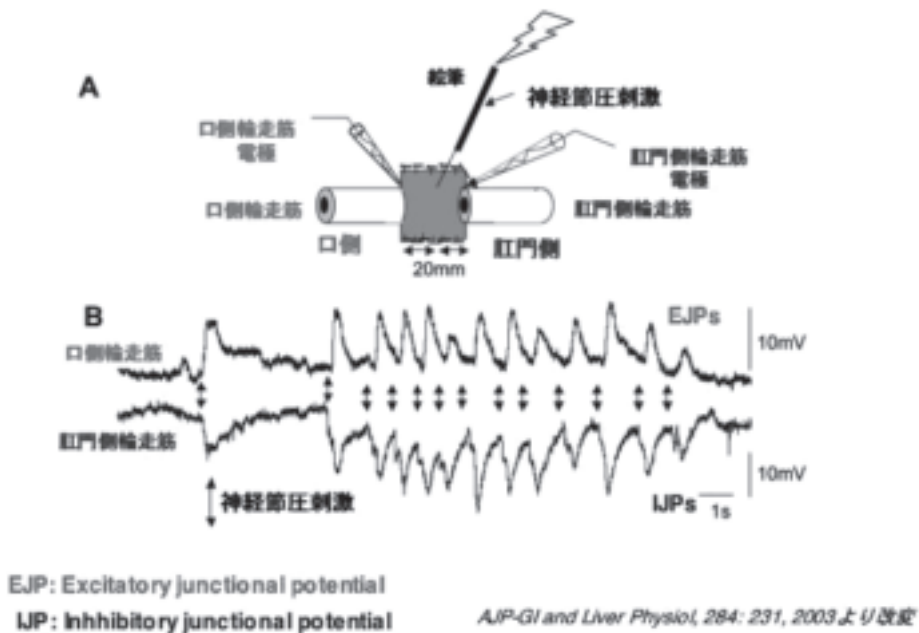


図9. ラット結腸輪走筋に対する絵筆刺激の効果

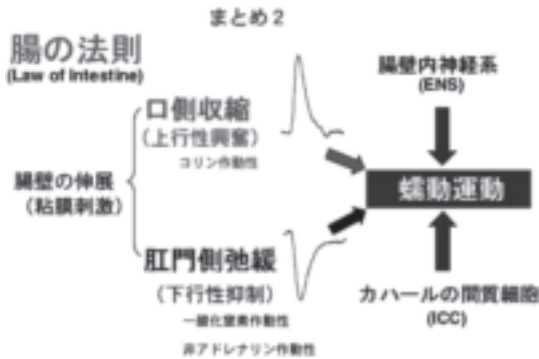


図10. まとめ2

何らかの役割を果たしているのではないかと
可能性がでてきます。そこで、W/W^v変異マウス
小腸を4cmの長さで摘出し、全く加圧をしない
状態と0.5cm H₂Oの軽度の加圧した状態で蠕動運
動が起こるかどうかを野生型と比較して調べてみ
ました。野生型マウス小腸では全く加圧をしない
状態でも4cmの全長にわたってではありません
が、口側から肛門側に向かって蠕動運動が自発的
に起こり、0.5cm H₂Oの軽度の加圧した状態では
蠕動運動の伝播距離が長くなりました。一方、
W/W^v変異マウス小腸では、方向性のない局所的
な収縮が不規則に起こるものの、5cm H₂Oまで

加圧しても方向性のある蠕動運動は起こりません
でした。これらの結果から、カハールの間質細胞
は蠕動運動の発生に重要な役割を果たしているこ
とは明らかです。その役割はおそらく、口側から
肛門側に向かっての興奮性の勾配を形成すること
で、その結果、上行性興奮と下行性抑制が一定の
方向で起こさせているのではないかと考えられま
す。

V. まとめ

本講義では、消化管の機能のうち運動機能に限
って行いましたが、総合的理解のためには、吸
収・分泌機能に加えて免疫機能も重要でありま
す。消化管の運動機能においては、その自動運動
や、さらに腸壁内神経系も加わった蠕動運動も広
義には自動運動であり、これらの自動運動がど
のようなメカニズムで起こるかを理解することは、
消化管の運動機能を理解する上で重要であるのみ
ならず、これらの機能障害が起こす病態像を解析
する上で重要と思います。本講義による生理学的
な理解の基盤に立って、さらに、腸管麻痺や炎症
性腸疾患などの病態の理解へと進めていかれるこ
とを期待して本稿を終了いたします。