消化管はどのようにして食物を認識するか

岩永敏彦*

消化管は中枢（脳）の支配が弱く、体の中にあって最も独立性の高い器官である。我々は様々なものを食欲に食べるが、消化管はこれらの食物を認識してそれに応じた消化吸收を、脳の指令なしに遂行することができる。その役割を担うのが消化管内分泌細胞で、この細胞は食物に直接触れることができる場所にあり、信号物質を大量に含んでいる。この感覚性の内分泌細胞は上皮内に散在性に分布するために研究が進んでいなかったが、その本質が解き明かされた今、この細胞こそ神経や感覚細胞のルーツとみなされるようになった。

生体が外界から情報を得る場合の主要な細胞は神経細胞ではなく、感覚細胞である。味覚、聴覚、視覚などの知覚受容機構においては、まず感覚細胞が情報を受けとり、神経に伝え、最終的に中枢神経（脳）に達する。神経が外界に直接接している（露出している）場合はなく、したがって神経が外界から直に情報を得ることはないという認識でよい。

ただし、神経が外界からの刺激を直接感知することがまったくないかというと、そうでもない。一例をあげれば、味覚は舌の味蕾に含まれる味細胞によって感じとられ、神経を介して中枢へ伝えられるが、トウガラシのような強烈な味は舌粘膜や頬粘膜に分布する知覚神経（三叉神経など）も直接感じるようである。しかし、マイルドな知覚受容の主体は感覚細胞であることを記憶していただきたい。

消化管においても、この図式は基本的にあてはまる。まず、消化管上皮内の感覚細胞が管腔内の情報を得て消化管の吸収・分泌・運動の諸活動を促す。腸管にも、味細胞のように管腔内の食物によって興奮し、その情報を周囲の細胞や神経系に伝える細胞が無数に存在する。胃腸脾内分泌系（gastro-entero-pancreatic (GEP) endocrine system）、あるいは消化管内分泌細胞（以下、GEP内分泌細胞）と呼ばれる一群の細胞がそれであ

る^(1~3)。系統発生的にみると、この消化管内分泌細胞こそ、感覚細胞の原型（prototype）とみなすことができる。

消化管の感覚細胞が他の感覚細胞と違う点は、神経との関係がそれほど密接ではないという点である（図1）。神経との直接接触がないために、この感覚細胞は内分泌果粒をもち、それを周囲に放出することにより、離れたところにいる細胞にも情報を伝えることができる^(4,5)。消化管内分泌細胞にとって、神経細胞は標的の一つにすぎない。このような感覚細胞の“内分泌細胞化”は、腸管では都合がよい。なぜかという、腸の上皮は絶

図1 ■ 舌の味細胞（a）と消化管内分泌細胞（b）
味細胞は神経とシナプスを形成するが、消化管内分泌細胞は神経と直接接触することはない。その代わり、細胞質内には信号物質を含む分泌果粒を多数もっている。

How Does the Intestine Recognize the Food ?

* Toshihiko IWANAGA, 新潟大学医学部第三解剖学教室

えず移動しているので、神経と密着な結合（シナプス）をつくることには無理がある。また、信号物質を広い範囲に放出することにより、周囲の平滑筋や腺細胞を直接刺激することが可能になる（かなり適応力がある原始的な細胞ともいえる）。

GEP 内分泌細胞と神経系との疎遠な関係は、器官としての腸と脳があまり親密でないことにも関係があるのかもしれない⁽³⁾。腸には自動能があり、腸管内の情報をいちいち脳へ伝える必要がない。したがって、シナプスによる厳密な情報伝達機構は形成されなかったといえるだろう。脳は、目、耳、鼻、皮膚などを通して入力される情報に対応するのに精一杯で、腸の中までいちいち干涉する余裕がなかったのかもしれない。腸は毒が入ってきた場合、嘔吐か下痢でもってそれらを排除しようとするが、そのような一大事でさえ、脳の指令なしに行動することができる。脳の指令が行き届くのは、消化管の中ではせいぜい胃と肛門である。

系統発生および個体発生学的に考えてみるのもおもしろい。もっとも原始的な多細胞動物であるヒドラは、腸と触手だけからできており、脳は存在しない。筒型をしたヒドラの体に、我々の消化管にみられるような感覚細胞と神経細胞（集塊をつくらないので散在神経系と呼ばれる）が存在するのは驚きである⁽⁶⁾。腸管は脳などなくとも一人で消化吸収できる能力を備えているのである。

感覚性の内分泌細胞——GEP 内分泌細胞の形態

消化管の内分泌細胞は、内分泌器官の場合と違って細胞が散在性に分布している（図 2, 3）。内分泌細胞は吸収上皮細胞や粘液分泌細胞の中に混じっており、散在内分泌系（diffuse endocrine system）といわれるゆえんである。この細胞は三角形やピア樽、ボーリングのピンの形

図 2 ■ ヒトの十二指腸陰窩の基底果粒細胞
内分泌細胞が Grimelius の鍍銀法で染まっている。黒あるいは褐色に染まる小さい果粒は、核の下側（基底部）に集まっている。

をしたものが多く、その存在は組織学者によって基底果粒細胞(basal granulated cell)として知られていた。すなわち、外分泌細胞とは逆で、小さい果粒を細胞の基底側にもっている。これらの果粒は細胞型によっては色素に染まらないこともあるが、細胞質が明るくみえることから、通常の組織切片でも見つけることができる。特異的に染色する際は鍍銀法が有効で、免疫組織化学が応用される前は様々の鍍銀法が利用されていた（図 2）。

内分泌細胞の分泌果粒が銀に親和性をもつのは、果粒の中にペプチドや蛋白質が存在するため

図 3 ■ 十二指腸の絨毛部の内分泌細胞（ブタ）
開放型の内分泌細胞が選択的にクロモグラニン A の抗体に反応している。クロモグラニン A はアミン/ペプチド性内分泌細胞に広く含まれる蛋白質で、これらの細胞のマーカーになる。

図 4 ■ ヒトの十二指腸の電顕写真

細胞質の明るい細胞が内分泌細胞で、核の下側には暗調の分泌果粒を含んでいる。L：管腔

である。電子顕微鏡レベルでは、直径 100~400 nm の果粒が核の下側に存在し、果粒の大きさ、形、濃さによって細胞を分類できるほどである(図 4)。これらの形態は果粒に含まれる物質(ホルモン)によって一定である⁽⁷⁾。

これらの細胞の形態で最も重要な点は、細胞質の一部が必ず管腔に達していることである(開放型)(図 3, 4)。この形態は細胞が管腔からの情報を得るためには不可欠である。管腔に面するところは、これもきまって微絨毛で覆われており、この部分が受容部位になる⁽⁷⁾。

すべての内分泌細胞は開放型かというそうではなく、胃体部の細胞は管腔に達しない閉鎖型である。このことは、すべての哺乳類、鳥類、両生類にもあてはまる。胃体部に閉鎖型の細胞しか存在しない理由として、ここでは食物がまだ消化されておらず、内分泌細胞が化学的な情報を得る必要がないこと、強力な胃酸が分泌されるので開放型の細胞は管腔に顔を出していたらやられてしまうことが考えられる。管腔からの化学的情報を得る必要性の少ない大腸に、閉鎖型の GEP 内分泌細胞がしばしば出現するのもつじつまがあう。

GEP 内分泌細胞の中で、閉鎖型の内分泌細胞は胃体部(胃酸分泌領域)に存在すると述べたが、実は膵臓のインスリンやグルカゴンを分泌する内分泌細胞も消化管腔に顔を出していない点では閉鎖型である。

インスリン、グルカゴン細胞は系統発生的には元来腸管の開放型の内分泌細胞として存在していた(図 5)⁽⁸⁾。たとえば、無脊椎動物頭索類のナメクジウオでは、インスリン細胞は典型的な消化

図 5 ■ 膵島の系統発生を示す模式図

無脊椎動物(a)では、インスリン細胞も、その他のペプチド分泌細胞も腸上皮に開放型細胞として散在する。円口類の幼生(b)では、インスリン細胞が腸上皮下に集団をつくる。両生類から哺乳類までの動物(c)では、膵内分泌細胞は外分泌組織の中に島状に集積する。

管ホルモン産生細胞の形をとる。すなわち、粘膜上皮に散在する背の高い細胞で、基底側に分泌果粒を含み、細く伸びた上端で腸の内腔に面している。進化が進んだ円口類（ヤツメウナギ）では、インスリン細胞は腸の上皮下の結合組織中に小集団をつくり、腸管腔との連絡を絶ってしまう。この原始的な島細胞は、さらに進化が進むにつれて次第に腸管から遠ざかり、膵臓の中にブロックマン小体（硬骨魚類）やランゲルハンス島（両生類以上）をつくるようになる（図 5）。腸との連絡を絶ち、膵組織の中にうずもれた内分泌細胞は腸管以外のどこから情報を得ているのかというと、血液からである。血液中のグルコースの濃度をモニターにしてインスリンやグルカゴンを分泌する。

内分泌細胞の種類と分布

内分泌細胞はその分泌物によって、アミン、ペプチド、ステロイド系に分類される。代表的な器官は、それぞれ副腎髄質、下垂体前葉、副腎皮質である。このうち、アミンとペプチドは共存する場合が多いので、アミン/ペプチド分泌系と統合したほうが都合がよく、その他はステロイド分泌系かヨード化アミノ酸（誘導体）分泌系（甲状腺

だけがこれにあたる）に分類される⁽⁹⁾。
消化管の内分泌細胞はアミン/ペプチド系であるが、アミンよりペプチドが優位である。アミンとしては、セロトニンとヒスタミンが存在する程度で、前者は腸クロム親和細胞（enterochromaffin cell；EC 細胞）、後者は ECL（EC-like）細胞に含まれる。EC 細胞では、セロトニンの他にエンケファリンやサブスタンス P が存在する場合があるが、つねに共存するわけではなく、腸管の部位により、また動物により共存するときとそうでないときがある。これ以外の細胞型では、ペプチドの存在しか知られていないが、アミンの前駆体を与えるとそれらを取り込みアミンを合成する能力が、ほとんどのペプチド含有内分泌細胞に備わっていることは興味深い^(5,10)。

表 1 に内分泌細胞の型別と分布、含有される信号物質を示したが、2、3を除いてほぼ解明されたといっていよい⁽¹¹⁾。これらの内分泌細胞型の大半のものは、ある細胞型は幽門前庭部、別の細胞は回腸という具合に特定の部位に集中して存在する場合が多い。GEP 内分泌細胞が消化・吸収の特定の機能と結びついていることを考えれば当然のことと言えるだろう。しかし、例外もある。D 細胞と EC 細胞は胃から直腸まで

表 1 ■ ヒトの消化管内分泌細胞の型

細胞型	ホルモン	胃体	幽門前庭	小腸上部	小腸下部	大腸
EC	セロトニン (とペプチド?)	+	+	+	+	+
D	ソマトスタチン	+	+	+	少	少
ECL	不明 (動物でヒスタミン)	+				
A	グルカゴン	+	} (胎児や動物においてのみ)			
PP(F)	膵ポリペプチド	+				
X	不明	+				
G	ガストリン		+	少		
IG	ガストリン		+(動物)	+		
TG	ガストリン/CCK の C端		+(動物)	+	+(動物)	
M(I)	CCK			+	少	
S	セクレチン			+	少	
K	GIP			+	少	
Mo	モチリン			+	少	
N	ニューロテンシン		まれ	+	まれ	
L	GLI		少	+	+	
D ₁	不明	+	少	少	少	少
P	不明	+	+	+		

CCK：コレシストキニン、GIP：gastric inhibitory polypeptide、GLI：gut glucagon-like immunoreactivity またはグリセンチン

広く分布する。したがって、これらの細胞の機能は消化管の全体で起こる普遍的な現象と関係するはずである。D細胞に含まれるソマトスタチンはすべての分泌現象を抑制するとされているし、EC 細胞のセロトニンは分泌や消化管の運動に広く関係している。

パラニューロンとしての胃腸膵内分泌細胞

GEP 内分泌細胞はニューロンとの共通点が少なくない。まず形態学的には、信号物質を含む果粒（ないし小胞）をもつということである。これらの果粒

図 6 ■ 消化管内分泌細胞の分泌果粒と放出像

ヒドのソマトスタチン産生 D 細胞。細胞の基底側で、3 個所に Ω 状の果粒放出像（矢印）がみられる。g : 分泌果粒

成分は粗面小胞体とゴルジ装置でつくられ、放出される部位まで運ばれる。ニューロンでは軸索終末に、GEP 内分泌細胞では細胞の基底側に集積し、刺激に応じて細胞外に開口放出される（図 6）。

GEP 内分泌細胞の果粒に含まれる物質はアミンとペプチドであることは先に述べたが、ニューロンの信号物質（伝達物質や修飾物質）も基本的にはアミン/ペプチド系である。しかも、ペプチド性信号物質のかなりのものが GEP 内分泌細胞とニューロンに共有されている。脳から単離されたソマトスタチン、ニューロテンシン、TRH（甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン）は消化管内分泌細胞にも含まれる。一方、純粋に消化管ホルモンとされていたコレシストキニン（CCK）、ガストリン、GRP（gastrin-releasing peptide）などが脳内のニューロンにも存在する。これら一連のペプチドが、脳腸ペプチド（brain-gut peptides）とか脳腸ホルモンと呼ばれるゆえんである⁽¹²⁾。

細胞生理学的にも、ニューロンと GEP 内分泌細胞には共通点がある。両者とも刺激を受容して興奮し、果粒成分を放出し情報を伝える細胞（受容分泌細胞；recepto-secretory cell）である。

以上の GEP 内分泌細胞が示すニューロンの性質は、他のアミン/ペプチド分泌系内分泌細胞と

感覚細胞にもみられることから、内分泌細胞と感覚細胞はニューロンに似た一族とみなすことができ、パラニューロン（paraneuron）と呼ばれている^(13~15)。この考えは、神経特異蛋白質の存在によっても強く支持される。脳特異蛋白質あるいは神経特異蛋白質として多くの物質が見つかり、そのうちのかなりのものがニューロンを同定するときのマーカーとして利用されている⁽¹⁶⁾。しかし、これらは同時にニューロン以外の細胞、主としてパラニューロンにも存在することが明らかとなった

（図 7）。神経特異蛋白質には機能が不明のものも少なくないが、特有の物質がニューロンとパラニューロンに共有される事実は興味深い。

図 7 ■ ニューロンとパラニューロンに共有される神経特異蛋白質

ラットの胃粘膜の神経と内分泌細胞が同時に PGP 9.5 (protein gene product 9.5) に対する抗体に反応している。PGP 9.5 は脳特異蛋白質（あるいは神経特異蛋白質）の一つと考えられていた。

内分泌細胞は何に興奮するか

消化管の内分泌細胞は管腔からの刺激により興奮するが、その適当刺激の種類は細胞によってずいぶん異なる。最もわかりやすい例は、G細胞とS細胞（G細胞は胃に多いことから、S細胞はsmall granuleを含むことから名づけられた。後に、G細胞はgastrinを、S細胞はsecretinを分泌することがわかり、偶然にもホルモン名の頭文字と合ってしまった）である。

G細胞は幽門前庭に多く分布し、その適当刺激はpHの上昇である。食物や水が胃の中に入ってくると胃内のpHが上昇する。するとG細胞が興奮してガストリンが放出され、ガストリンは壁細胞に働いて胃酸を分泌させる。胃酸が十分分泌されると、フィードバックで抑制がかかる。次に、酸度の低い食物が幽門を通過し十二指腸に移動すると、今度は十二指腸に多いS細胞がpHの低下によって刺激され、セクレチンを放出する。セクレチンは膵臓に働き、重炭酸イオンを豊富に含んだ膵液を出させ、十二指腸内腔を中和するという次第である。その他、M細胞（中くらいの大きさの果粒をもつ細胞）はアミノ酸や卵黄、脂肪に、L細胞（大型の分泌果粒をもつ細胞）は糖により興奮し、それぞれCCKとグリセニンチンを分泌して対応する。

以上のように、内分泌細胞の型によって、適当刺激が決まっている。いずれのGEP内分泌細胞でも、その頭の部分に受容部位（レセプター）があってここに刺激物質が結合すると興奮するわけであるが、食べ物およびその分解産物の種類はあまりに多く、消化管内分泌細胞が食物中のどういう成分をどういう機構で認識しているかについては、研究はあまり進んでいない。比較的有力な説が出されている膵酵素分泌とCCK細胞の関係をとりあげ、研究の一端を紹介しよう。

膵液中には様々な消化酵素が含まれるが、特に蛋白質分解酵素は重要で、トリプシンやキモトリプシンが代表である。膵酵素分泌は十二指腸に多い内分泌細胞であるM細胞から分泌されるCCKによって調節されている。M細胞は管腔内の蛋白

質やアミノ酸の存在によって興奮するというように合目的になっている。ところが、食物中のトリプシン阻害剤が特に強力なCCK放出を起こすことがわかり、様々な説明がなされた。

ニワトリやラットを大豆で飼育すると膵臓が大きくなるが、畜産学の分野では古くから知られていた。大豆のどの成分が膵臓を大きくするかというと、大豆に豊富に含まれるトリプシン阻害剤（soybean inhibitor）である。トリプシン阻害剤は、膵酵素分泌を刺激するとともに、長期（といっても1週間～1ヶ月ぐらいだが）になると膵肥大の効果（栄養効果）をもつ。この効果は、トリプシン阻害剤が十二指腸からCCKを強力に放出させるためであることがわかった。GreenとLyman（1972）は、このトリプシン阻害剤による膵液の分泌亢進は、これが膵液中のトリプシンを不活化する結果、トリプシンによるCCK分泌のフィードバック抑制が作動しないためと考えた。しかし、彼らはCCK分泌細胞のトリプシン受容機構については何の説明もしていない。

筆者らのグループの藤田らは、トリプシン阻害剤そのものがCCK細胞の細胞膜上で直接作用することを想定した^(7,17)。CCK細胞の細胞膜にトリプシン阻害剤と鍵と鍵穴の関係で結合する分子が存在し、結合することによりアロステリックな変化をきたし細胞を興奮させる。このとき、蛋白質やアミノ酸（リジンやアルギニン——アミノ酸の中ではこれらが膵液分泌を強く刺激する）もトリプシン阻害剤とともに基質になるようなメカニズムが都合がよい。こういった物質すべてに親和性があり、しかも結合することにより細胞膜を興奮させる物質がCCK細胞表面に備わっていれば説明がうまくつく。それが、トリプシンだというわけである（図8-a）。

このトリプシンの由来については、3通りの考え方ができる。膵液中のトリプシンがCCK細胞の膜に結合したもの、あるいはCCK細胞が自己で発現させ細胞膜上に配列したトリプシン様物質、または、膵液由来のトリプシンが蛋白質やアミノ酸と腸管内でカップリングした後にCCK細胞に結合して刺激するという可能性もある。以上

図 8 ■ 蛋白質およびトリプシン阻害剤による十二指腸 CCK 細胞の刺激のしくみ

a は藤田, b と c は伏木の説である。a では、トリプシン (T) やキモトリプシン (CT) 分子が CCK 細胞の膜に結合することを前提にしている。b/c では、膵液中のモニターペプチド (MP) が CCK 細胞を刺激するが、空腹期にはトリプシンとキモトリプシンが MP を不活化してしまう。TI: トリプシン阻害剤

のことは、ラットでの所見をもとにしたものであるが、ヒトを含む他の動物種でも基本的には同じであろう。ただし、ヒトやイヌにおいては、アミノ酸の中ではトリプトファンやフェニルアラニンが膵液分泌を刺激する。これらのアミノ酸に対する親和性から考えると、ヒトやイヌではキモトリプシンがトリプシンの代わりになっているようである。

一方、京都大学の伏木らは、膵液中にモニターペプチドと呼ばれるものの存在を明らかにした^(18,19)。彼らも、蛋白質に共通したものが CCK の放出刺激になっていると考えた。彼らは、以下のような仮説をたて、これに合う物質を探索した。

① 消化管は膵酵素分泌のために、トリプシンあるいはキモトリプシンに親和性をもつ基質が酵素に比べて過剰か、不足かを検出している。

② トリプシンの内因性基質がどこからか分泌されてきて、小腸内でトリプシンと外因性基質、つまり食品蛋白質とのあいだを拮抗的にモニターしているのではないか。

このような背景のもとに、伏木らはラットの膵液中からアミノ酸 61 個のペプチドを発見した。このペプチドは血中 CCK をほぼ最大値まで上昇させるが、トリプシン、キモトリプシンによって容易に分解され、膵酵素分泌活性を失うという。

ラットが空腹のときには、膵液の基礎分泌量が出ており、その中にモニターペプチドが存在しても、小腸内のプロテアーゼによってすみやかに分解されるため、CCK の放出を起こさない。一方、食品蛋白質やトリプシン阻害剤が小腸に存在すると、小腸内のプロテアーゼはそれらを消化するのに忙しくなり、結果的にモニターペプチドが生き残り、CCK 細胞を刺激する (図 8-b, c)。

藤田、伏木の両説とも、CCK 細胞が蛋白質のどれにでも (藤田の説によると蛋白質に含まれる

特定のアミノ酸ということになっているが) 反応することをうまく説明しているが、この食品蛋白質と CCK 分泌機構に関しては未だ結論は出ていない。

下痢はどうやって起こるのか

消化管で最も頻繁に起こる異常状態である下痢に、消化管の内分泌細胞はどのように関係しているのだろうか。筆者らの教室の古い研究になるが、コレラトキシンを腸管内に投与した時に内分泌細胞の中では EC 細胞だけが激しい脱果粒を起こしていた⁽²⁰⁾。一般に、分泌果粒の放出像 (Ω 状に果粒膜が細胞膜に融合している) はミリ秒の短時間のうちに起こるので、形態学的には捉えにくいとされているが、この EC 細胞の場合は、通常の観察で多くの放出像を捉えることができた。ということは、コレラトキシンによってセロトニンが大量にだらだらと放出されていることを意味する。セロトニンは平滑筋を収縮させ、分泌細胞を刺激するので、セロトニンが下痢誘発物質であるとの考えはつじつまがあう。しかし、現在でも多くの人は、コレラトキシンが吸収上皮細胞に直接作用して水や電解質の分泌を刺激する結果、下痢を起こすと考えている。

一方、消化管の壁内には多量のペプチド性神経

図 9 ■ モルモット大腸の whole mount 標本

円形の細胞がセロトニン細胞で、糸状のものが VIP 神経である。両者はいたる所で接近している。C：陰窩

が分布している。この中で 2, 3 のペプチドは上皮細胞に働いて水の分泌を起こすことが知られており、特に VIP (vasoactive intestinal polypeptide) が注目されている。VIP を産生する腫瘍 VIPoma (水様下痢低カリウム血症無胃酸症候群) が膵臓で発生することがあるが、このときの主症状は大量の下痢である。このことから、この腫瘍は膵コレラという別名もあるくらいである。コレラの下痢の際に VIP が関与している間接的な証拠もあり、コレラトキシンが VIP 神経を刺激し VIP が放出されていることが十分考えられる。ところが、VIP 神経は管腔に顔を出していないので、コレラトキシンが VIP 神経に作用することは形態学的には支持できない。やはり、ここでも内分泌細胞の存在が必要であり、数ある GEP 内分泌細胞の中でセロトニン細胞 (EC 細胞) に注目せざるを得ない。イヌの十二指腸を用いた筆者らの生理実験によれば、セロトニンと VIP のそれぞれの単独投与で軽い下痢は起こるが、両者を同時に使用すると激しい下痢が長時間続いた。したがって、セロトニン→VIP という図式が成り立つようである (図 9)。すなわち、コレラトキシンがセロトニンを分泌し、そのセロトニンが VIP 神経から VIP を放出させる。その結果、セロトニンと VIP の相乗効果が現われて、激しい下痢

が起こるというわけである。

腸管における機械的受容はニューロンかパラニューロンか？

閉鎖型の内分泌細胞は機械的受容器として働くこと先に述べたが、開放型の内分泌細胞に比較すると、このタイプの細胞の研究はほとんどなされていない。食物による消化管の機械的な刺激をこの内分泌細胞が受容するのか、あるいは神経が受容するのか結論は出ていない。開放型の内分泌細胞が機械的な刺激に興奮しないとも言いきれない。

消化管の生理学者の多くは、

消化管の機械受容機構を神経による反射で説明しようとするが、以下のように神経だけでは説明できない場合が少なくない。上皮内の GEP 内分泌細胞が機構受容を担っている可能性が以下の事実から示唆される。

① 胃を機械的に拡張すると、ソマトスタチンが放出され、血中レベルが上昇することが知られている。ソマトスタチンは主に胃壁内の内分泌細胞 (D 細胞) に含まれており、胃体部の D 細胞は閉鎖型、幽門前庭のそれは開放型である。このソマトスタチンがどちらの細胞型から分泌されたものかは不明であるが、少なくとも D 細胞が機械的刺激に応答することを示している⁽²¹⁾。

② 腸の粘膜をこすったり、押ししたりするとぜん動運動が起こるが、この機械的刺激をだんだん弱くしていった、筆の先で軽く触る程度でも同様の反射が起こる。

腸壁の結合組織中に埋まっている神経が、その程度の弱い刺激に反応するだろうか。この反射に関係するパラニューロンとしては、上皮内に散在するセロトニン細胞 (EC 細胞) が考えられる。セロトニンレセプターの拮抗薬を使うとこの反射が消失することが、岡山大学の柘屋らによって示されている⁽²²⁾。

③ イヌに牛乳を 300 ml 飲ませると、胃の血

流増加が起こる（左胃動脈で測定すると，10 分後には 5～6 倍血流が増加する）。等量の水を飲ませたり，ゴム風船により機械的に伸展させた場合も似た反応が起こる。この血流増加は，胃の拡張による反射と想像でき，神経性の伸展受容器が刺激されるためと考えられている。しかし，牛乳と水を比べると，水による血流増加は牛乳のその約 50% であった⁽²³⁾。牛乳と水を区別できる受容器の関与が示唆されるが，結合組織中にあり，管腔内に顔を出すことはない神経にはこのような能力はないだろう。そこで筆者らは，胃の伸展受容に胃体部の閉鎖型内分泌細胞が中心的役割を演じていることを主張したい。牛乳と水の違いは閉鎖型の内分泌細胞にはわからないが，すぐ隣接する幽門前庭の内分泌細胞は開放型であるし，都合のいいことにイヌの胃体部には開放型の内分泌細胞が存在するという報告もある。

④ 大腸には，閉鎖型の内分泌細胞が多数みられる。食物の消化が完了し，腸内腔からの化学的な情報を得る必要がなくなったために，閉鎖型の細胞が出現したと考えられる。これら閉鎖型の内分泌細胞は粘膜表面に多いことから，機械的な刺激を感受するものと思われる。

*

以上，消化管内分泌細胞の形態と機能について，食物の認知機構を念頭において解説してきた。この細胞は消化管粘膜の表面に存在し，味細胞に似た感覚機能と，ニューロンのような情報伝達手段をもった細胞であることを理解していただけたと思う。この方面の研究は，細胞が集塊（器官）をつくらないという研究上の不利な点を今でもひきずっており，まだ立ち遅れている気がする。また一方で，発想の転換が必要なのかもしれない。腸は原始的な器官なので，上等な考えや高級な技術は性に合わないのではなかろうか。原始的といえ，消化管から派生し消化管と類似の形態をもつ気道と尿道も興味深いところである。ここにも，GEP 内分泌細胞と相同な“感覚的な内分泌細胞”が散在性に分布しており，含有する信号物質も共通のものが多い。これらの細胞は，気

道では空気に，尿道では尿に接触していて，その中から何かを感じとっているわけであるが，空気や尿は食物に比べるとずい分簡単な組成であるので，腸に比べるとこちらの研究のほうがやりやすい。気道や尿道の内分泌細胞の研究から，GEP 内分泌細胞の正体がつかめるかもしれない。

文献

- 1) T. Fujita & S. Kobayashi : in "Gastro-Entero-Pancreatic Endocrine System, A Cell-Biological Approach", ed. by T. Fujita, Igaku Shoin, 1973, p. 1.
- 2) 藤田恒夫, 小林 繁 : 科学, 48, 548 (1978).
- 3) 藤田恒夫 : "腸は考える", 岩波新書, 1991.
- 4) 藤田恒夫 : 蛋白質 核酸 酵素, 29, 1928 (1984).
- 5) 藤田恒夫, 岩永敏彦 : 蛋白質 核酸 酵素, 35, 417 (1990).
- 6) 小泉 修, 美濃部純子 : 脳腸ホルモン学会ニュース, 6, 1 (1991).
- 7) T. Fujita & S. Kobayashi : *Int. Rev. Cytol.*, 6 (suppl.), 187 (1977).
- 8) 藤田恒夫, 油井龍五 : 病態生理, 2, 12 (1983).
- 9) 藤田恒夫, 近藤尚武, 岩永敏彦 : 神経精神薬理, 7, 133 (1985).
- 10) A. G. E. Pearse : *J. Histochem. Cytochem.*, 17, 303 (1969).
- 11) E. Solcia *et al.* : in "Gut Hormones", 2nd ed., ed. by S. R. Bloom and J. M. Polak, Churchill Livingstone, 1981, p. 96.
- 12) 矢内原 昇 : 蛋白質 核酸 酵素, 35, 561 (1990).
- 13) T. Fujita : in "Chromaffin, Enterochromaffin and Related Cells", ed. by T. Fujita and R. E. Coupland, Elsevier, 1976, p. 191.
- 14) T. Fujita, T. Kanno & S. Kobayashi : "The Paraneuron", Springer, 1988.
- 15) 藤田恒夫 : 神経研究の進歩, 23, 617 (1979).
- 16) T. Iwanaga, Y. Takahashi & T. Fujita : *Arch. Histol. Cytol.*, 52 (suppl.), 13 (1989).
- 17) T. Fujita & Y. Yanatori : in "Endocrine Gut and Pancreas", ed. by T. Fujita, Elsevier, 1976, p. 237.
- 18) 伏木 亨 : 脳腸ホルモン学会ニュース, 3, 75 (1988).
- 19) 伏木 亨, 杉本悦郎 : 科学, 63, 390 (1993).
- 20) M. Osaka, T. Fujita & Y. Yanatori : *Virchows Arch. B Cell Pathol.*, 18, 287 (1975).
- 21) 岩永敏彦, 藤田恒夫 : 消化性潰瘍—臨床と基礎, 12, 29 (1993).
- 22) T. Neya, M. Mizutani & T. Yamasato : *J. Physiol.*, in press.
- 23) 成瀬 達 : 医学のあゆみ, 165, 469 (1993).