シンポジウム 消化管ホルモン

(2) 胃液分泌の神経内分泌調節

東京大学医学部第三内科

松尾 裕

SYMPOSIUM ON GASTROINTESTINAL HORMONES

(2) NEUROENDOCRINE REGULATION OF GASTRIC SECRETION

Yutaka MATSUO, M.D.

The Third Department of Internal Medicine, Tokyo University

1) 消化管ホルモンの特性

消化管ホルモンが従来のホルモンと趣きをことにし、あるいはその性質が顕著であるものとして次のようなことがあげられる。

第一に形体学的な特徴として、ホルモン産生細胞が集落を作らずに1コずつ消化管粘膜内に散在していること、第二に機能的な面として現在7種類の消化管ホルモンの化学構造が同定されているが、それ等の消化管ホルモンは、それぞれ消化器臓器のあるものに特異的に強力な生理作用をもつと同時に他の消化器諸臓器にも若干の生理作用をもち、相互に相乗的あるいは拮抗的作用をもっている。

例えば胃液分泌という現象には、ガストリンの胃液分泌亢進作用を中心にセクレチン、gastric inhibitory polypeptide (GIP) あるいはコレチストキニン-パンクレオザイミン (CCK-PZ) が胃液分泌抑制作用として拮抗的に作用している。そしてこのような消化管ホルモン自体の分泌およびその生理活性は、消化器臓器を支配する自律神経と極めて密接な関係にあることも特徴と云える。

第三に消化管ホルモンは化学構造上、すべて直鎖のポリペプチドであるが、そのアミノ酸構造上モチリンをのぞいて、2群に分類される。すなわち、ガストリンとCCK-PZの化学構造が類

似し、セクレチン、グルカゴン、GIPおよびvasoactive intestinal polypeptide (VIP) との間に化学構造上類似性をもっている。

第四にその分泌刺激因子として消化管内腔において摂取された食物とその消化粥によつて次々と刺激されて内分泌され、消化機能を進めていく等である。

2) 自律神経系とガストリンの関係

1971年われわれ¹⁾は血中ガストリン値をradio-immunoassayにより測定し、迷走神経電気刺激により血中ガストリンの上昇を確認した。

また内臓神経との関係について検討し、Heidenhain pouch犬について内臓神経切断後肉エキスを投与による血中ガストリンは対照に比して著しく上昇し、また胃酸分泌も増加することを証明した。

Schild's rat法を用いて外因性に投与したテトラガストリンによる胃酸分泌反応は、内臓神経切断後著しく増加する成績を認め、内臓神経がガストリン分泌細胞よりのガストリン分泌、およびガストリン刺激による壁細胞よりの塩酸分泌機構において、その細胞の分泌状態に強く影響を及ぼしていると考えた。

3) 迷走神経性胃酸分泌抑制ホルモンの存在

消化性潰瘍の手術々式として迷走神経切断術を提唱したDragstedt²⁾は、1952年Heidenhain pouch

犬の24時間の酸分泌量が、両側迷走神経幹切断後7倍以上に増加していることを認めた。

当時Dragstedtは、この現象は迷走神経切断による胃内容の停滞によりガストリン分泌が亢進するためと考え、迷走神経切断術と共に幽門洞切除術あるいはgastroenterotomyを加えることを提唱した。

さらにHarkins一派は³⁾、1969年に迷走神経の胃枝のみを切断する選択的迷走神経切断によつて胃酸分泌量はほとんど増加しないが、迷走神経幹切断後では胃酸分泌量は明らかに増加する成績を示し、臨床的に選択的迷走神経切断術の有用性が提唱された。

これ等の成績を分析すると、迷走神経幹切断は、cephalic phaseにおける胃酸分泌をほとんど完全に消失させるが、gastric phaseあるいはintestinal phaseにおける胃酸分泌を返つて亢進させるという効果が出現し、そしてこの現象は選択的迷走神経胃枝切断では認められないという成績である。

われわれは、Heidenhain pouch犬にて、胃酸分泌は迷走神経幹切断後約50%増加するが、血中ガストリンは増加が認められず、返つて減少傾向にあることを認めた(図1)。

このことは、迷走神経切断により胃内容が停滞

図 1

し、ガストリン分泌が上昇するため、胃酸分泌が亢進するのであろうというDragstedtの推察を全く否定するものであると同時に、迷走神経幹切断により胃酸分泌抑制に関与するホルモンの分泌が停止したため、胃酸分泌が亢進すると説明することが出来る。すなわち、迷走神経性胃酸分泌抑制ホルモン(vagogastrone)の存在を推定出来、この問題は胃液分泌における自律神経と消化管ホルモンの密接な関係を考える上にも興味ある課題である。

この迷走神経性抑制ホルモンの存在については、すでに選択的迷走神経切断術においては、胃酸分泌亢進が認められないことが明らかにされているので、その他の迷走神経の分枝、すなわち迷走神経肝臓枝について検討した。

まずわれわれがイヌについて迷走神経の胃・十二指腸支配を肉眼的および電気刺激反応によつて検討すると、従来肝臓枝といわれたものは、肝門部において肝臓、胆嚢に分布する神経を分枝した後、胃・十二指腸靱帯を下行し、幽門および十二指腸起始部に分布していることを明らかにした。

われわれは、この迷走神経肝臓枝が迷走神経性抑制ホルモンの分泌に関与するかどうかを検討した。

肉エキス投与による胃酸分泌は、迷走神経肝臓枝切断後亢進し、その現象は迷走神経幹切断後とほとんど同じ効果を示した(図2)。

同時に血中ガストリンを測定しているが、血中ガストリン値は対照より減少傾向にある。すなわち、Dragstedt等が認めた迷走神経幹切断後の胃酸分泌の増加には、迷走神経肝臓枝切断の影響が大部分関与していると推定出来る。

すなわち、十二指腸球部からその周辺に分布する迷走神経肝臓枝の支配状態下において、胃酸分泌抑制に関与するホルモンを内分泌する状態にあり、この肝臓枝切断後では胃酸分泌抑制ホルモンが分泌しないので、胃酸分泌が亢進すると説明することが出来る(図3)。

次にこのホルモンが従来から知られている胃酸分泌抑制ホルモン、すなわちセクレチン、CCK-

図 2

図 3

PZあるいはGIPとの異同を検討した。

ペプシン分泌に対する影響を検討すると、迷走神経肝臓枝切断後では胃酸分泌は亢進するが、ペプシン分泌は顕著に減少した(図4)。

この成績からは、十二指腸より内分泌し、胃酸分泌を抑制し、ペプシン分泌を促進するセクレチンが迷走神経肝臓枝の支配下にある胃酸分泌抑制ホルモンといえる。しかし、迷走神経肝臓枝切断後のテトラガストリンおよびヒスタミン刺激による胃酸分泌は明らかに増加を示し、その傾向はヒスタミンにおいて極めて著明である(図5)。すなわち、迷走神経肝臓枝の支配下にある胃酸分泌抑

図 4

図 5

制ホルモンはガストリン、およびヒスタミン刺激による壁細胞からの胃酸分泌を抑制するホルモンということになる。この点、その条件にかなうものは、セクレチンではなく、またCCK-PZでもなく、GIPということになるが、今後ガストリンとともにそれぞれのホルモンのradioimmunoassayにより血中濃度測定が可能になった時に明らかにされると考える。

図 6

4) 自律神経末端と胃分泌腺

以上のべたように、自律神経系と消化管ホルモンとの関係は、ホルモンの分泌およびホルモンの作用する標的細胞において機能的に密接な関係にあるが、この関係を形態学的に電子顕微鏡によって自律神経末端と胃分泌腺との関係を検討した。

ラットの胃粘膜について検討すると、ガストリン分泌細胞および壁細胞と自律神経末端との間にはシナプスを作ることなく、また密着することなく $3,000\text{\AA}$ 程度の距離をもつて、その周辺に遊離して存在し、自律神経末端より分泌される transmitter は stroma に分泌されてから、消化管ホルモン分泌細胞と標的分泌細胞に同時に作用して分泌を促進すると同時に感受性を亢進しているということが考えられる。

われわれは、この自律神経末端を観察している時、珍しい細胞を見出した。

その細胞は、自律神経末端とほぼ同じ場所、すなわち分泌腺の近く subglandular、あるいは interglandular に存在し、1コないし2～3コが集った細胞で大きな明るい核をもち、細胞の周辺が殆ど神経軸索で取り囲まれ、シナプス果粒をもつた神経末端を認める。細胞質には約 $2,000\text{\AA}$ から $3,000\text{\AA}$ の大きさの core をもつた果粒が多数認められ、この果粒はほぼ円形で限界膜に囲まれ、

果粒の芯は電子密度が強く、消化管ホルモン分泌細胞の分類では、ECL細胞の分泌果粒ににている。ただし、従来ECL細胞は胃分泌腺のなかに存在し、神経軸索は細胞周辺に存在しない(図6)。

この細胞が如何なる機能をもつか現在のところ全く不明であるが、文献的には1932年Vau⁴⁾が記載した subglandular ganglion cell と同じもののようと思われるが、電顕的記載はみられない。

周知の如く、消化管にはLangleyが独立した自律神経系として壁在神経叢、すなわち、Auerbach神経叢、meissner神経叢が記載されている。Auerbach神経叢およびmeissner神経叢を電顕的に検討すると神経叢内の神経細胞には数コの果粒を認めるが、その大きさは $1,000\text{\AA}$ 程度で、われわれが subglandular に認めた細胞の果粒とは全く趣きをことにしている。

われわれは、現在この細胞が胃の外分泌あるいは内分泌腺に極めて密接な関与をもつた新しい型の神経内分泌細胞、あるいは paraganglion ではないかと考え種々検討を重ねている。

以上、胃液分泌の神経内分泌調節という項目で現在、われわれが進行中の成績をのべたが、このような研究成績は消化管ホルモンの一つであるガストリンの化学構造が決定し、その抗体が作製され、それによつて血中ガストリンの測定が可能となり、ガストリン分泌細胞が同定された時点から始まったものであり、未解決の分野が多い。

したがって今後ガストリンと同じような研究進歩が、他の消化管ホルモンにも得られた時に、このような問題はさらに解明される可能性があり、その進歩発展を願うものである。

文 献

- 1) 松尾 裕：第18回日本医学会総会会誌，p. 770, 1971.
- 2) Evans, S.O. et al.: Amer. J. Physiol 174 : 219, 1953.
- 3) Shhina, E. et al.: Ann. Surg. 169, 326, 1969.
- 4) Vau, E.: Anat. Anz 73 : 380, 1932.