腸粘膜の構造と機能, その特異性[†]

岩 永 敏 彦

(北海道大学大学院獣医学研究科)

Key words: intestine; intraepithelial lymphocytes; macrophages; apoptosis; gut endocrine cells

1. 腸管は最も原始的な臓器である

消化管は, 系統発生(進化)においても個体発生においても, 最初に出現する臓器である。最も原始的な動物とされる腔腸動物(ヒドラ)は消化管だけからなり, 餌をとるための触手を除けばほかの臓器はなにもない(脳さえもない)。個体発生でも腸管はいち早く登場し, 腸管に由来する器官も多い。脾臓や肝臓だけでなく, 気管・肺, 尿道, 胸腺, 上皮小体も腸管(原腸)から派生したものである。原腸は卵黄嚢の一部がからだの中に取り込まれてできたものであり, 両者は同系統の器官である。生殖細胞や造血細胞までも原腸とひとつづきの卵黄嚢上皮で生まれることを考えると, 原腸(卵黄嚢)はさまざまな組織や細胞群の発生地になっているといえる。

組織を構築する場合, 同一系統の細胞はまとまった方が効率がよく, 実際肝臓や腎臓ではそのようになっている。ところが, 腸上皮では4種類以上の細胞が混在しており, その形態はヒドラからは乳類に至るまで変わらない。こういったところにも, 腸粘膜の原始的な姿をかいま見ることができる。

2. 上皮細胞の更新に関わるリンパ球とマクロファージ

腸管の上皮細胞は最も寿命の短い細胞である。腸の上皮を構成する主要な細胞である吸収上皮細胞の寿命はマウス・ラットでは2,3日(ヒトでも6日)といわれる。上皮細胞は絨毛の先端で寿命を終えて管腔内に脱落するとされているが, 一部の動物では固有層のマ

クロファージに食食される⁽¹⁾。モルモットやサルでは絨毛先端部に大型のマクロファージが集積し, 寿命を終えた上皮細胞をつぎからつぎへと食食している。しかしながら, マウス・ラットではこれまでいわれてきたように, 上皮細胞はアポトーシスを起こして管腔内に脱落する(図1)⁽²⁾。ヒトはやや複雑で, 小腸ではマウス・ラット型の, 大腸ではモルモット型の上皮細胞の処理機構が存在する。この動物差の説明はむずかしい。

腸の上皮内には細胞傷害活性の強いTリンパ球が多数存在する。これら上皮内リンパ球(intraepithelial lymphocytes)は上皮細胞との接触が親密であり, 上皮細胞に対する何らかの(あるいは逆方向の)作用を及ぼすことが考えられる。T細胞はT cell receptorの型により $\alpha\beta$ T細胞と $\gamma\delta$ T細胞に分類されるが, リンパ性器官や腸粘膜固有層に比べると腸上皮には $\gamma\delta$ T細胞が多い⁽³⁾。絨毛部では, リンパ球は多数の鋭く複雑な細胞質突起をもち, それらを隣接する上皮細胞の細胞質に深く突き刺している(図2)。これらリンパ球とかみあっている上皮細胞は, 細胞質の濃縮・クロマチンの凝集などアポトーシスに特徴的な像を示す

図1 ラットの小腸
アポトーシスを起こした上皮細胞が脱落する場面。

[†] Functional Morphology of the Intestine
Toshihiko IWANAGA (Graduate School of Veterinary
Medicine, Hokkaido University)

図2 モルモットの小腸

上皮内リンパ球(L)が刷子縁の真下まで侵入して上皮細胞を攻撃しているところ。

ことから、われわれは上皮内リンパ球がアポトーシスを誘導すると考えている^(4,5)。

一方、Komano ら⁽⁶⁾は $\alpha\beta$ T細胞と $\gamma\delta$ T細胞のノックアウトマウスを解析し、興味ある所見を提出している。 $\gamma\delta$ T細胞欠損マウスでは、腸陰窩の細胞分裂が抑制され、陰窩の細胞数が減少するのに対し、 $\alpha\beta$ T細胞欠損マウスではそのような変化が認められなかったという。このことは、 $\gamma\delta$ T細胞が陰窩における上皮細胞の分裂・増殖を誘導していることを示唆するが、そうすると矛盾が生じる。上皮細胞に対して細胞傷害活性を発揮する $\gamma\delta$ T細胞は絨毛部に多く、陰窩には少ないか存在しないからである。その説明として、絨毛の $\gamma\delta$ T細胞が陰窩の幹細胞に作用する成長因子(keratinocyte growth factor)を産生分泌している可能性⁽⁷⁾のほか、上皮細胞を殺すことにより陰窩の細胞分裂を間接的に調節することが考えられる。いずれにしても、生体防御に関わるリンパ球やマクロファージが腸上皮細胞の更新に関係していることは興味深い。

3. 腸管バリアの減弱部位としての大腸

食品成分の吸収機構や腸管バリアが議論されるときに、小腸と大腸を区別しない場合が多い。あるいは、大腸は全く無視されているように思える。下に述べる動物モデルでの観察は、大腸での物質の取り込みが活発であることを示しており、われわれは大腸により注

目すべきではないだろうか。

潰瘍性大腸炎はクローン病とともに難治性の炎症性腸疾患に挙げられる。ストレスの多い生活を反映してか、あるいは食生活の変化によるためか、患者数はこのところ増加し続けている。この病気の動物モデルは、硫酸多糖体(分子量5,000~50,000の硫酸デキストランか小分子のカラギーナンがよく使われる)を飲水に混ぜて与えることにより容易に作出できる。動物による感受性の違いはあるが、1週間以内に下痢、下血がはじまり、このときの腸管を調べると、大腸に限って粘膜のびらん、陰窩の変性、細胞浸潤などの潰瘍性大腸炎に類似の変化が見られる⁽⁸⁾。組織切片上で硫酸多糖体の検出を試みると、硫酸多糖体はまず上皮細胞に取り込まれ、ついで固有層のマクロファージに移行することがわかった⁽⁹⁾。このマクロファージにおける硫酸多糖体の蓄積が炎症や粘膜損傷の引き金になっているようである。重要なことは、腸上皮とマクロファージによる硫酸多糖体の取り込みは大腸でのみ認められることである。

大腸黒皮症はセンナ、大黄などのアントラキノン系緩下剤を常用している人にみられる大腸粘膜の色素沈着症である。ヒトでは、大腸、とくに肛門に近い部分で顕著に表れる。原因はアントラキノン成分(褐色)が固有層のマクロファージに蓄積するためで、その結果粘膜全体が黒く見えるのである。動物実験ではモルモットを使って同じ病態を容易につくることができる。水にセンナをまぜてモルモットに与え2週間もすると、盲腸を中心に大腸粘膜が黒くなる。この色素沈着は小腸では全く見られない⁽⁹⁾。ヒトでもモルモットでも褐色物質は上皮に取り込まれ、ついでマクロファージに移動、蓄積するのであるが、この現象は大腸でしか起こらない。

この二つの病態から、かなりの大きさの分子物質でも大腸では上皮を介して取り込まれることがわかった。大腸における取り込みには部位差が認められ、モルモットでは盲腸、ヒトでは直腸において顕著である。こういった部位は腸内細菌叢が豊富で、発酵も盛んに行われているところでもある。

4. 消化管内分泌細胞は腸の中の味細胞

食物は腸管の壁から吸収されなくとも生体にさまざまな反応をひき起こす。この現象に関わる細胞が消化管内分泌細胞である⁽¹⁰⁾。基底顆粒細胞とも呼ばれるこ

図3 ブタの小腸

陰窩の内分泌細胞をクロモグラニン抗体を使って染色したもの。

の細胞は、消化管上皮中に存在し、食物にじかに触れることができる。胃と腸の上皮内には15種類にも及ぶ内分泌細胞が散在しており、その総量は下垂体や副腎髄質をしのぐほどで、一大内分泌系を形成する。この細胞の典型的なものは三角形をしており、細胞の基底側には分泌顆粒を含み、反対側の細胞質は必ず管腔に到達する(図3)。このような形態を示す細胞を、管腔に顔を出していることから開放型 open type という。例外は、胃体部(胃酸分泌領域)で、この部位の細胞は閉鎖型 closed type と呼ばれる。細胞型によって興奮する食物成分が決まっており、蛋白質・アミノ酸に興奮する細胞、脂肪酸に興奮する細胞、pHを感じる細胞などがある。これらの細胞が興奮すると細胞の基底側よりホルモンを含む顆粒を放出し、食物に応じた消化吸收活動を起こすことができる。変わったところでは、小腸のモチリン細胞は空腹期収縮を起こ

し、腸管内を掃除する働きがある。

消化管内分泌細胞は食物を味わうことができるので、腸の中の味細胞とみなすことができる。舌にある味細胞との違いは脳とのコンタクトがない点である。味細胞は神経を介して興奮(情報)を脳に伝えるのに対し、消化管の味細胞は独自にホルモンを放出することで消化活動を調節する自己完結性の高い細胞なのである。

- (1) H. Han, T. Iwanaga, Y. Uchiyama, and T. Fujita: *Cell Tissue Res.*, **271**, 407-416 (1993).
- (2) T. Iwanaga: *Arch. Histol. Cytol.*, **58**, 151-159 (1995).
- (3) C. A. Janeway, B. Jones, and A. Hayday: *Immunol. Today*, **9**, 73-76 (1988).
- (4) T. Iwanaga, H. Han, O. Hoshi, H. Takahashi-Iwanaga, and T. Fujita: *Biomed. Res.*, **15**, 67-76 (1994).
- (5) Y. Suzuki, K. Mori, and T. Iwanaga: *Arch. Histol. Cytol.*, **60**, 319-328 (1997).
- (6) H. Komano, Y. Fujiura, M. Kawaguchi, S. Matsu-moto, Y. Hashimoto, S. Obana, P. Mombaerts, S. Tonegawa, H. Yamamoto, S. Itohara, M. Nanno, and H. Ishikawa: *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **92**, 6147-6151 (1995).
- (7) R. Boismenu and W. L. Havran: *Science*, **266**, 1253-1255 (1994).
- (8) T. Iwanaga, O. Hoshi, H. Han, and T. Fujita: *J. Gastroenterol.*, **29**, 430-438 (1994).
- (9) O. Hoshi, T. Iwanaga, and M. A. Fujino: *J. Gastroenterol.*, **31**, 189-198 (1996).
- (10) 藤田恒夫: "腸は考える", 岩波書店, 東京, 1991.