

第24回日本平滑筋学会総会講演抄録 (III)

特別講演 I

司会 東京慈恵会医科大学教授 酒井敏夫

腸管の神経支配の問題点

東北大学医学部 応用生理学教室

鈴木泰三

1. 腸管運動の神経支配についての研究の1つの基点

自律神経の概念を確立した Langley はその著書 *The autonomic nervous system* (1921) のなかで、つぎのように述べている。腸管の壁層内に沢山の神経細胞がみられるが、それらの神経細胞は、その形態においても、また、中枢神経系との連絡についても、他の末梢自律神経細胞と可成り相異しているので、これを交感神経、副交感神経から独立させて腸管性神経系 *enteric nervous system* と名づけている。勿論、腸管には腸管の外からきている外来性 *extrinsic* の神経もあるが、大部分は壁層内の神経細胞の神経線維であり、これを内在性 *intrinsic* の神経という。

その後、次第に明らかになったことは、内在性神経は腸管運動の神経調整の主役をなしており、外来性神経は内在性神経の作用を修飾する役目をしている、とみられている。内在性神経は、中枢神経系のように、その神経網は可成り複雑であり、その神経興奮伝達に与る化学物質も未だ十分には解明されていない。

内在性神経のうち、比較的とり扱い易いのは平滑筋細胞に直接神経終末をもつ神経である。それは筋の収縮・弛緩または筋細胞の膜電位の変化という比較的測定し易い指標があることによる。このような筋細胞に神経終末をもつ神経細胞のうち、筋の弛緩または筋細胞の膜電位の

過分極をもたらす作用のあるものを抑制性神経といい、収縮または脱分極をもたらすものを興奮性神経という。外来性の神経のうち、交感神経は抑制性の神経であり、交感神経の抑制作用はアドレナリン性遮断剤で容易にブロックされるのに対して、内在性の抑制神経の多くはこの薬物ではブロックされないで、これを非アドレナリン性抑制神経 *non-adrenergic inhibitory nerve* という。また、興奮性神経も内在性の興奮性神経にはアトロピンでブロックされないものがあり、これを非コリン性興奮性神経 *non-cholinergic excitatory nerve* という。この2つの非アドレナリン性および非コリン性の神経の興奮伝達の化学物質は何かということが研究の1つの基点である。

壁層内に神経網をつくっている沢山の神経細胞のうち、神経細胞相互間の連結をしているものになると、その作用の研究は少々難しく、2, 3の研究を除いては組織化学的方法を用いた研究が殆んどであり、そのメカニズムの解明には程遠い。

2. *Non-adrenergic inhibitory nerve* と *purinergic nerve*

Burnstock ら (1963) はモルモットの結腸紐で、*non-adrenergic inhibitory nerve* を発見したのであるが、その後、胃、十二指腸、大腸など広く消化管の各部位にも存在することが明らかになった。この神経をフィールド刺激すると、

その神経の支配をうけている平滑筋細胞は一過性に過分極し、そのため自発性スパイク放電が止まり、筋は弛緩する。この過分極は一過性のKイオン透過性の亢進によって膜電位がKイオンの平衡電位に近づくことによる (Tomita, 1972; Hertog & Jager, 1975)。

この神経の化学伝達物質はATP またはその同類の物質であろうと推定したのは Burnstock ら (1970) である。ATP は低濃度で腸管平滑筋細胞の過分極と弛緩をもたらすし、その作用はアドレナリン性遮断剤ではブロックされないので、非アドレナリン性抑制神経の化学伝達物質を思わせる点が多い。この理由で、ATP を化学伝達物質であると想定される神経を purinergic nerve と名づけた。非アドレナリン性抑制神経が果して purinergic nerve であろうか、という論議は現在まで続いており、未だ解明はされていない。その論議の焦点はつぎのようなものである。

3. Purinergic nerve 説の問題点

a. 遮断物質

Non-adrenergic inhibitory nerve が purinergic nerve であるならば ATP の弛緩作用を遮断する物質または薬物は同時に non-adrenergic inhibitory nerve の抑制効果も遮断することが期待される。モルモットの結腸紐では ATP の弛緩効果は 10^{-6} g/ml でも十分に現れるのに対し、phentolamine 10^{-6} g/ml で処

理すると 10^{-6} g/ml の ATP では ATP の弛緩効果は全く現れず、ATP を 10^{-5} g/ml にすると、やっと弛緩効果が現れてくる。しかし、phentolamine のない状態での 10^{-6} g/ml の ATP の効果より可成り小さい。ところが、phentolamine の濃度を 5×10^{-5} g/ml にあげると、 10^{-5} g/ml の ATP でも弛緩効果は現れない。すなわち、ATP の弛緩効果はブロックされる。しかるに、この phentolamine の処理下でも non-adrenergic inhibitory nerve の抑制効果は少しも減弱しない。すなわち、影響をうけない (図 1, Rikimaru, Fukushima, Suzuki, 1971)。これは ATP を化学伝達物質であるとする purinergic nerve の考え方と矛盾する。Satchell, Burnstock, Dann (1973) はこの濃度の phentolamine では non-adrenergic inhibitory nerve の抑制効果も ATP の弛緩効果も共に遮断されるとして反論している。しかし、Ambache ら (1977) はこれを追試し、さらに濃度の低い phentolamine の処理でも、他のアドレナリン性遮断薬を加えると、完全に ATP の弛緩効果は消失するが、non-adrenergic inhibitory nerve の抑制効果は全く影響をうけず、Satchell らの反論に否定的な結論を出している。

2,2'-pyridylisatogen は比較的特異的な ATP 遮断剤である。これの作用下で ATP の効果が遮断されたあとでも non-adrenergic inhibitory nerve の抑制効果は殆んど抑制されない (Spedding, Weetman, 1976; Spedding,

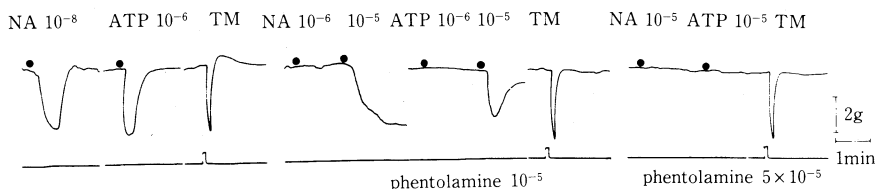


図 1. Phentolamine によって ATP 効果は抑制されるが、non-adrenergic inhibitory nerve 刺激効果は抑制されない。

NA: noradrenaline, TM: transmural stimulation.

左の3つの弛緩はコントロール、中の3つは低濃度 (10^{-5} g/ml) の phentolamine 下の反応。NA, ATP のいずれの作用も影響をうけるが、TM の方は影響をうけない。右の3つは高濃度 (5×10^{-5} g/ml) の phentolamine 下の反応。NA, ATP の作用は全く抑制されても、TM の方は全く影響をうけない (Rikimaru, Fukushima Suzuki)。

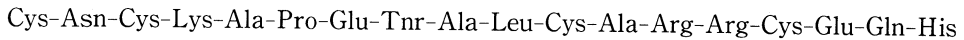


図2. Apaminの化学構造

Sweetman, Weetman, 1975). これも ATP を化学伝達物質とする purinergic nerve 説には矛盾する。

b. Apamin

Apamin はハチ毒の 1 つで、ペプチドである (図2). Apamin は ATP の弛緩効果も non-adrenergic inhibitory nerve の抑制効果ともに遮断する効力をもつことが報告された (Shuba & Vladimirova, 1980; Bywater, Holman, Taylor, 1981). これは ATP 説を支持する有力な手がかりとされた。しかし、その後、Apamin は必ずしも ATP 受容体の特異的な遮断剤ではなく、ATP, calcium ionophore A23187 など種々物質で開かれる K チャンネルに対して、それを閉じる作用をもつことが明らかになった。したがって、Apamin の効果のみをもって ATP 説を支持する根拠とはなり得ない。

c. 脱感作

あらかじめ ATP を作用させて、ATP への脱感作状態をつくり、ATP への反応が抑制された状態で non-adrenergic inhibitory nerve を刺激して反応が抑制されておれば ATP 説を支持する 1 つの根拠となりうる。Burnstock ら (1970) は ATP による脱感作後に non-adrenergic inhibitory nerve の効果は抑制されるとして ATP 説の根拠としたが、Ohga ら (1977) は ATP 脱感作後も non-adrenergic inhibitory nerve の作用は全く影響されず、Burnstock らの考えに反論している。

d. 消化管の部位差

結腸紐では一般に ATP の効果と non-adrenergic inhibitory nerve 刺激の反応はよく類似しているが、胃などの部位では ATP の効果と non-adrenergic inhibitory nerve の反応は必ずしも一致せず、そのために ATP の受容体が 1 種類ではないであろうという仮想も立てられているほどである。

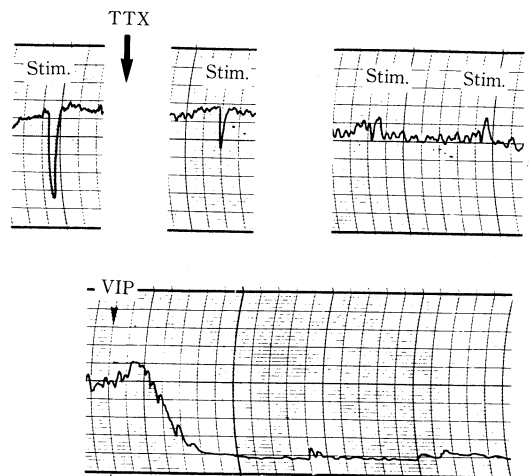


図3. VIPの筋直接弛緩効果 (モルモット結腸紐) TTXを加えて神経をブロックし、神経刺激効果が消失した時点で、VIP (10^{-6} g/ml)を加えると、筋は弛緩する。

e. 既知物質の検討

既知物質として GABA, serotonin, prostaglandin, dopamine, DOPA, secretin, gastrin, bombesin, CCK-PZ, LH-RH, TRH など既知の物質が non-adrenergic inhibitory nerve の化学伝達物質探究の対象として検討されてきた。しかし、そのいずれにもその可能性は見出されていない。

VIP 説 vasoactive intestinal peptide (VIP) は結腸紐の弛緩効果をもたらす作用をもっている (図3). このため、non-adrenergic inhibitory nerve の化学伝達物質でないかと有力視された。しかし、その弛緩効果は Apamin で抑制されない。non-adrenergic inhibitory nerve の効果は Apamin で抑制されるので、この点でも矛盾する。VIP は組織化学的に内在神経に存在することが見出されているので、non-adrenergic inhibitory nerve 以外の神経の化学伝達物質であろうと考えられる。

f. 複数化学伝達物質説

普通は、1つの神経の化学伝達物質は 1 種類であるとされてきたが、non-adrenergic inhibi-

tory nerve の効果は1つの化学伝達物質では仲々説明がつかない現況である。そこで、この神経の化学伝達物質は2種類またはそれ以上の複数ではないかという考えもある。しかし、これは説明には好都合であるが、未だ実証されていない。

4. 特殊な抽出物質

a. Ambache らの BRP 抽物質

Ambache, Killick, Zar (1975)は bovine retractor penis (BRP) の筋層から腸管平滑筋を弛緩させる有力な物質を抽出した。この筋層内には non-adrenergic inhibitory nerve に相当する神経の存在することが知られている。Gillespie ら (1980) も Ambache らの方法に準じて同類の物質を抽出し、その性状をしらべている。それによると、この物質は ATP でもなく、ペプチドでもなく、また脂酸誘導体でもない。しかし、この物質が non-adrenergic inhibitory nerve に関連した物質であるという確証はない。

b. Substance R

Suzuki, Rikimaru, Fukushima (1971)はウサギの脳から腸管平滑筋を過分極させて弛緩させる作用をもつ物質を抽出し、これを R 物質 (relaxing substance, substance R) と名づけた。この物質の化学的性状は十分には明かばないが、ATP など既知の物質とは同一でなく、どの遮断剤でもブロックされない。血圧、子宮筋に対しては全く作用しない。熱に対しては安定性が弱い。これが non-adrenergic inhibitory nerve とどのような関連をもっているかは全くわかっていない。

ていない。

5. 腸管神経網の化学伝達物質

最近、脳-腸管関連という言葉が流行しているように、脳組織と腸管組織とに比較的限局して存在する特殊な物質が知られてきている。それらの物質としては、比較的小分子の GABA, serotonin, dopamin から大分子である prostaglandin, secretin, motilin, gastrin, bombesin, CCK-PZ, TRH, LH-RH, VIP などその数が次第に増してきている。これらの存在は主に組織化学的な手法による。これらの物質の作用は、収縮促進、弛緩促進とあるが、その作用の比較的共同している点は、腸管の部位によって作用が必ずしも同一ではないこと、濃度が低いと神経を刺激することがあるが、それが高くなると筋細胞に直接作用すること、その2つの作用 (神経刺激作用と筋直接作用) 間の濃度の差が比較的小さいこと、があげられる。したがって、これらの物質は腸管の運動を状況に応じて修飾しているに過ぎない、とみるべきであろう。

6. むすび

腸管の生理現象のもう1つの大きい基点は Bayliss-Starling の法則であるが、この点にはふれなかった。しかし、これもふくめて腸管の神経支配の問題を考えないと、片手落ちになることは当然である。このためには Auerbach 神経叢のみでなく、Meissner 神経叢の介在も考慮に入れなければならない。このような問題の解明もそう遠いことではないであろう。

文 献

- Ambache, N., Killick, S.W. & Zar, M.A. (1975). Evidence against purinergic motor transmission in guinea-pig urinary bladder. *Br. J. Pharmac.* **61**: 464 p.
- Ambache, S. *et al.* (1977). Differentiation of neurogenic inhibition from ATP responses in guinea pig -taenia coli. *Br. J. Pharmac.* **61**: 113-114 p.
- Burnstock, G. *et al.* (1970). Evidence that adenosine triphosphate or a related nucleotide is the transmitter substance released by non-adrenergic inhibitory nerves in the gut. *Br. J. Pharmac.* **40**: 668-688.
- Bywater, R.A.R., Holamn, M.E. & Taylor, G.S. (1981). Atropine-resistant depolarization in the guinea-pig small intestine. *J. Physiol.* **316**: 369-378.

- Gillespie, G.S. & Martin, W. (1980). A smooth muscle inhibitory material from the bovine retractor penis and rat anococcygeus muscles. *J. Physiol.* **309**: 55-64.
- Gillespie, G.S. (1982). Non-adrenergic, non-cholinergic inhibitory control of gastrointestinal motility. In: *Motility of digestive tract*, edited by M. Wienbeck. Raven Press, New York.
- Hertog, dan A. & Jager, L.P. (1975). Ion fluxes during the inhibitory potential in the guinea-pig taenia coli. *J. Physiol.* **225**: 693-703.
- Langley, J.N. (1921). *The autonomic nervous system*. Feffner, Cambridge. 邦訳: 馬越正六訳, 自律神経系, 医歯薬出版, 東京, 1962.
- Ohga, A. & Taneike, T. (1977). Dissimilarity between the responses to adenosine triphosphate or its related compounds and non-adrenergic inhibitory nerve stimulation in the longitudinal smooth muscle of guinea-pig stomach. *Br. J. Pharmac.* **60**: 221-231.
- Rikimaru, A., Fukushi, Y. & Suzuki, T. (1971). Effects of imidazol and phentolamine on the relaxing response of guinea-pig taenia coli. *Tohoku J. Exp. Med.* **105**: 199-200.
- Satchell, D.G., Burnstock, G. & Dann, P. (1973). Antagonism of the effect of purinergic nerve stimulation and exogenously applied ATP on the guinea pig taenia coli by 2-substituted imidazolines and related compounds. *Eur. J. Pharmac.* **23**: 264-269.
- Spedding, R., Sweetman, A. Weetman, D.F. (1975). Antagonism of adenosine 5-triphosphate-induced relaxation by 2-2'-pyridylasatogen in the taenia of guinea-pig caecum. *Br. J. Pharmac.* **53**: 575-583.
- Spedding, M. & Weetman, D.F. (1976). Identification of separate receptors for adenosine and adenosine-5'-triphosphate in causing relaxation of the isolated taenia of the guinea-pig caecum. *Br. J. Pharmac.* **57**: 305-310.
- Shuba, M.F. & Vladimirova, I.A. (1980). Effect of apamin on the electrical responses of smooth muscle to adenosine 5-triphosphate and to non-adrenergic nerve stimulation. *Neuroscience* **5**: 853-859.
- Suzuki, T., Rikimaru, A. & Fukushi, A. (1971). Relaxing substance (substance R) extracted from the bovine brain. *Tohoku J. Exp. Med.* **105**: 301-302.
- Tomita, T. (1972). Conductance change during the inhibitory potential in the guinea pig taenia coli. *J. Physiol.* **225**: 693-703.