

腸管神経叢の骨格

モルモット小腸のS-100蛋白免疫陽性細胞に 関する研究から

小林 繁*、鈴木道子**、遠藤登代志***

“腸管神経叢の骨格”を提唱し、その解剖について解説した。

モルモット小腸壁の各層の剥離標本を抗S-100蛋白血清をもちいたペルオキシダーゼ・抗ペルオキシダーゼ法で免疫染色し光学顕微鏡で観察した。免疫陽性染色は3次元的な広がりをもつ一群の細胞(S-100細胞)に限って特異的に認められた。この細胞系の立体構造のあらまはしは、ヘチマの果実から作られる束子をモデルにして記述できる。私たちはS-100細胞が腸管神経叢の骨格の主要部分を形作るとの観察に基づき、漿膜下層、外縦筋層、Auerbach神経叢、内輪筋層浅部、内輪筋層深部、粘膜下層特にMeissner神経叢、粘膜筋板および粘膜についてそれぞれに特有な骨組みのパターンを図説した。腸管神経叢の神経細胞の突起は、ぶどう蔓をからめるぶどう棚のように、S-100細胞製の骨格がこれを支える。

キーワード： 腸管神経叢、腸管神経系、S-100蛋白、免疫組織化学、Auerbach神経叢、Meissner神経叢

1. はじめに

腸管神経叢にはヘチマの束子に似た骨組みがあり、これに神経細胞の突起が、ぶどう棚のぶどう蔓のように、からみついている。1984年8月以来、丁度1年間にわたってモルモットの腸管神経叢のペプチドニューロンを研究してきた私たちは、このような仮りの結論に達した。

モルモットでその重量を比べたら脊髄に匹敵する腸管神経叢。この原始的な神経系は腸管の吸収、分泌、運動機能の調節において重要な役割をになっているに違いない。その起源は、脊椎動物の神経管よりずっと古い。腔腸動物のヒドラの神経系はまさに腸管神経叢ではないか。いまや私たちは腸管神経叢が消化管、すなわち腸管をもつすべての多細胞動物に存在すると確信する。この神経系の研究は脊椎動物の中枢神経系のものに比べて、はるかに立ちおくれている。腸管の神経叢の記述のない無脊

椎動物は無数にある。節足動物や軟体動物の食道周囲の神経細胞の集団。これを脳と表現する研究者がいる。しかし私たちは神経管由来の脊椎動物の脳とカニ類やカイ類で同じ漢字を使って記述される器官は由来をまったく異にすると思う。無脊椎動物の研究者に是非ともモルモットの腸管神経叢と脳を観て、そして比べていただきたいものだと思う。

2. 標本の作り方など

・ヘチマの束子も、解剖学者の目でじっと眺めていると実におもしろい。ヘチマの果実は若いあいだは柔らかくて、みそ汁に入れて食用にできる。大きく育つと繊維質が発達して、とても食えない。束子は繊維質を利用するのだから、ヘチマを十分に成熟させて使う。もぎ取った果実は、硬い石に何度かたたきつけて先端を裂き水に漬ける。一週間ほど放置すると果肉は腐る。それから外皮をむいて水洗し、再び石に打ちつけて果肉を除去する。残った繊維を物干しにぶら下げて乾かせば束子はできあがる。ヘチマにも造化の妙は感じられる。

解剖学者も束子作りに似たようなことをする。ヘチマ

* 山梨医科大学第1解剖学教室

** 山梨学院短期大学食物栄養科

*** 山梨医科大学第3内科学教室

(受付：昭和60年8月31日)

の構造を解明しようとして、果肉を腐らせて繊維質を残すことに新たに成功したと仮定したら……。これはヘチマの解剖学におけるひとつの方法論の発明である。実は、私たちは腸管神経叢の新しい研究法をみつけたのだ。その詳細は既に小林らが他所に発表したことではあるし（1、2、3）、拙文の理解には不要と判断される。従って、私たちの方法が免疫組織化学（抗S-100蛋白血清をもちいたペルオキシダーゼ・抗ペルオキシダーゼ法）によることを記すにとどめる。S-100蛋白の本体については遠藤の論文を参考にいただきたい(4)。

私たちは1年間の腸管神経叢の研究を通じて、腸管を2次元の世界として理解する重要性を強く感じた。ヘチマの果実の表面の模様を例にしよう。包丁で切った断面をいくら観てもこれを理解できまい。マスクメロンでもサツマイモの表面でもよい。2次元に広がった模様は、断面で理解できるはずがない。それにもかかわらず、多くの解剖学者はひたすらミクロトームで腸管の断面を作って、そこの神経叢を観察してきた。これに対して私たちは、腸管壁の各層がゆでたサツマイモの皮のように薄く剥離できることを経験した。それ以来、腸管の薄片標本を使って神経叢の研究を続けている。サツマイモの皮を包丁で切った断面でみると、ゆでた後にむいて調べるとでは、表面の模様についての情報の量と質がまったく違う。まじめな話、腸管の神経叢は立体としてではなく、面と線と点として考えなければならないのだ。

3. 腸管壁の構造

解剖の解の字は刀で牛をばらばらにする意味をもつ。剖のりもかたなのことである。

ヘチマを包丁で外側からばらすように、モルモットの小腸を解剖し数十倍に拡大してみよう。ヘチマの外皮に相当する漿膜はすべすべして漿液でうるおされている。その下には厚い平滑筋層がある。この筋層は、さらに内外の2層に分離することができる。外側のものは外縦筋層と呼ばれ、平滑筋の繊維が縦方向に走っている。一方、内側のものは食物の流れと直角に走る平滑筋繊維からなり、内輪筋層と呼ばれる。トリやブタやウシの消化管の筋層はやき鳥屋で“しろ”と呼ばれて食用にされるから、医学を専門としない方々も外観や手ざわりを知っている。小腸のいちばん内側はすべて粘膜でおおわれている。ここはぬるぬるした粘液でうるおされて、

分泌と吸収機能を担当する。小腸の粘膜には絨毛がある。そのつけ根では、腸腺が壁にくいこんでいる。粘膜は全体として薄い平滑筋の板の上に乗る。これが粘膜筋板である。筋層の筋とならぶ粘膜の筋の板であって、粘膜の筋板ではないことを強調しておく。粘膜筋板と筋層のあいだには厚くてかつ緩い結合組織の層がある。太い血管を含み、それらが枝分れと吻合をくり返して腸管壁では血液を運び組織を養う。腸管壁では血管はまず粘膜下層に入り、そこから粘膜や筋層および漿膜に分布する。

4. 腸管神経叢の骨格の構造

私たちの方法ではS-100蛋白を含む細胞（S-100細胞）が選択的に免疫染色される。私たちは、腸管神経叢の骨組みがS-100細胞によって構成されていることを示す光学顕微鏡および電子顕微鏡の写真をはじめとする多くの証拠を得ている。しかし、その一つ一つについての記述はあまりにも専門的であり、またしかるべき雑誌に発表する予定があるので、ここでは言及しない。

ヘチマの束子を外側から観ていくのと同じ要領で、モルモットの小腸の神経叢の骨格を外側から順番に記述してみよう。もちろん顕微鏡で数十倍から数百倍に拡大した状態ではじめてみえる構造である。

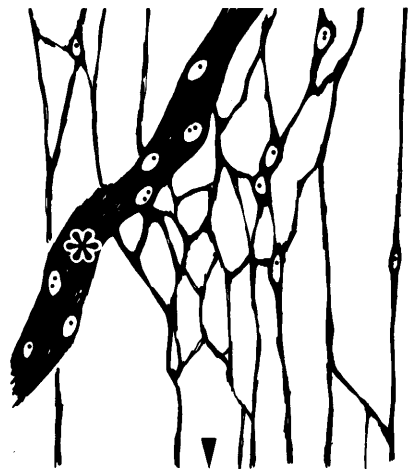


図1. 外縦筋層内の神経叢の骨組み（写生図）×220

平滑筋の走行と一致して縦方向の細胞突起が目立つ。神経節間をつなぐ結合束（星印）と連絡している。矢尻は肛門の方向を示す。

漿膜下神経叢 漿膜の表面にはタイル板を敷きつめたような扁平な上皮（正確には中皮）細胞が一層に並んでいる。上皮の中に神経はない。扁平上皮の下で結合組織には粗い神経の網目を認める。これらは、外部から腸管の壁に入る神経と連続していることから、主として外来性の神経からなりたっていると思われる。

外縦筋層神経叢 外側は漿膜下神経叢に、一方内側はAuerbach神経叢（後述）に移行する粗い神経の網目である。第1図に示すとおり、網目をなす神経は、縦向に走る平滑筋繊維と平行に分布している。

Auerbach神経叢 Auerbach神経叢は外縦筋層と内輪筋層の間に広がる。その名は発見者L. Auerbach (1826-1897) に由来する(5)。ユダヤ人であったが故に大学教授への道を断たれた彼は、開業医として生涯をとじた。しかし学問への情熱を終生失わなかったという(6)。



図2. Auerbach神経叢 (写生図) ×45

神経叢 (g) と結合束が特有の網目を構成している。輪走する中間径の神経束は内縦筋層を貫通してMeissner神経叢に達することがある。

Auerbach神経叢は神経細胞の集団としての神経節と、その間を結ぶ結合繊維の束とからなる。束の太さによって1次、2次および3次結合束に分類する習慣があるが詳述しない。Auerbach神経叢の構造を言葉で表現するのは難しい。そこで第2図と第3図に写生図を掲げる。

私たちは、Auerbach神経叢では神経細胞の長い突起は縦向に走り、横向に走ることはほとんどないことをみている。

第3図に示すとおり、S-100細胞は神経細胞ではなくて、これを支持する役割を担った膠細胞、支持細胞または、Schwann細胞と呼ばれる細胞に類する。ただしこれらの細胞の性質についての詳しい記述は不要と判断して省略する（7ページ追記を参照）。

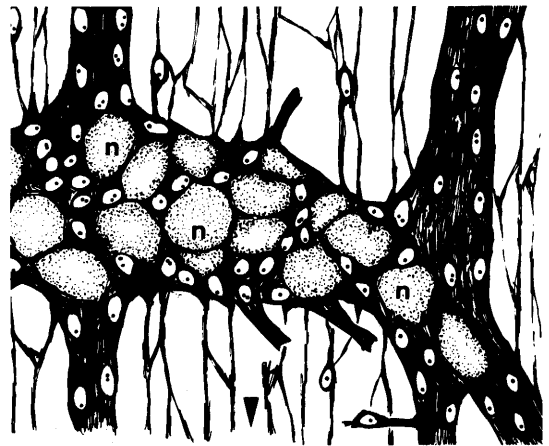


図3. Auerbach神経叢 (写生図) ×220

神経細胞 (n) はS-100蛋白質の免疫活性を示さないので、大きめのものは白く抜けた孔として認められる。S-100蛋白質陽性細胞の核は神経細胞のものに比べて小さい。

内輪筋層の浅部神経叢 内輪筋層の浅部の神経叢は外縦筋層神経叢に似ている。この層では神経の骨格は主として輪走している。平滑筋繊維と平行するという意味では外縦筋層神経叢の場合とまったく同様である。

内輪筋層の深部神経叢 第4図に示すとおり、内輪筋層の深部の神経叢は極めて良く発達している。ここが小腸の機能調節に重要な役割を担うことが予想される。

特に50-100 μm の周期で出現する太い縞をなすS-100細胞の集団の意義は大きいと思う。これらの一部はAuerbach神経叢とMeissner神経叢（後述）を結合する神経の束を支えている可能性が高い。

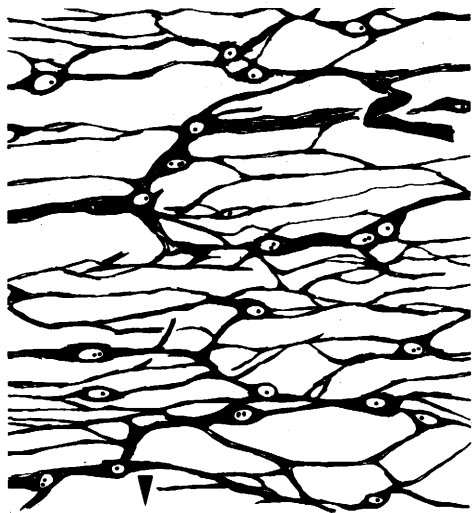


図4. 内輪筋層深部の神経叢の骨組み(写生図)×220

ここではS-100蛋白陽性細胞が主として横方向に走る。50-100 μ mの間隔で、太めの横木のように並ぶS-100蛋白陽性細胞の集団がある。

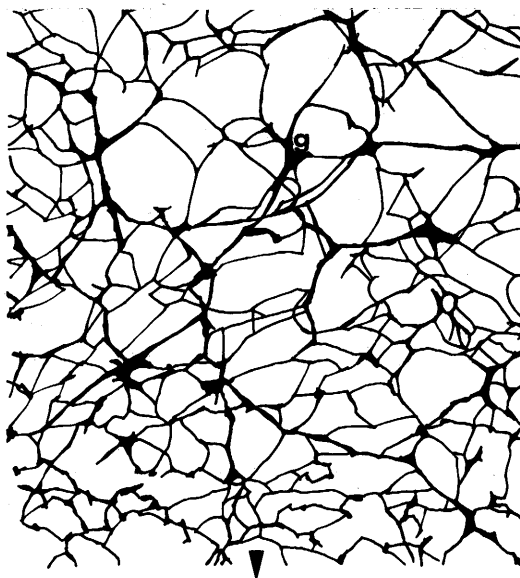


図5. Meissner 神経叢(写生図)×45

Auerbach 神経叢に比べて神経節(g)は小さい。神経束については、径は細くて方向は斜めに走るものが多い。

Meissner 神経叢 G. Meissner (1829-1905) が粘膜下層に神経の網目を記載したのは1857年のことであって、Auerbach 神経叢の発見より5年ほど早い。その論文はたった3ページからなり模式図すらついていない(7)。

第5図と第6図に示すとおり、Meissner 神経叢の神経節はAuerbach 神経叢のものより小さい。神経節同士を結合する神経の束も著しく細い。

モルモット小腸の粘膜下層では、十二指腸腺が広範囲に分布する。この動物においては十二指腸に限らず、空腸の上部にも十二指腸腺を認める。十二指腸腺の周囲には神経がかご状の網目をなしている。

粘膜下層の太い血管の外膜には特有の神経叢がある。これらの神経は大部分、外部から腸管に入ってくるものであり、Meissner 神経叢とは別の機能を担っていると思われる。

粘膜筋板の神経叢 粘膜筋板に分布する神経は外縦筋層および内輪筋層のものに似ている。

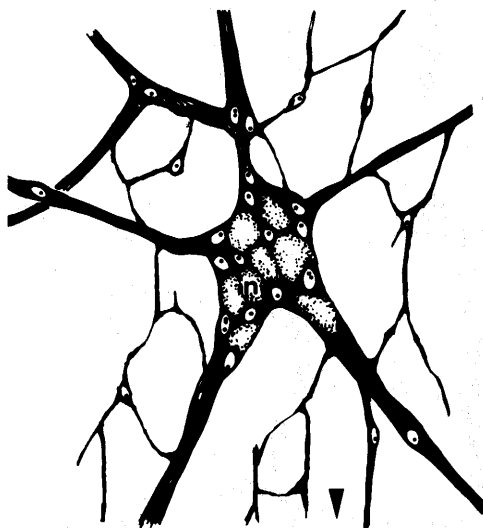


図6. Meissner 神経節(写生図)×220

Auerbach 神経節に比べて小さい。神経細胞の細胞体も小さめである。

粘膜神経叢 ヘチマの束子にたとえて腸管神経叢を説明するとして、最後に残された粘膜神経叢をいかにしたらよいか。それには縦の方向に鋏を入れて束子を切り開いてみればよい。第7図に示す腸腺の周囲の神経叢は、ヘチマの種子を取り囲む繊維網のようだ。粘膜の腸腺の

層には、蜂の巣の隔壁のような規則的な模様が認められている。ただし腸粘膜ではヘチマの種子や蜂の幼虫のかわりに腸腺が納まっている。

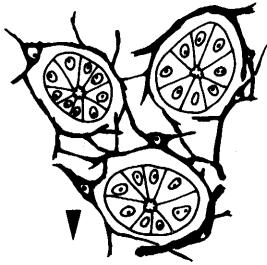


図7. 腸腺周囲の粘膜神経
叢の骨組み(写生図)×220

絨毛ではどうだろうか。残念ながらヘチマの束子には絨毛に相当する突起を見出すことはできない。しかし、ヘチマの束子を作る材料がサボテンのように地面ならぬ粘膜から突出したと想像すると、絨毛の芯の神経叢が理解できる。絨毛の上皮には神経は分布しない。絨毛の芯には血管とリンパ管とよく発達した結合組織があり、そこには免疫機能に関与する細胞群も含まれている。神経については、これらの組織を縫うようにして独自の網目を形成している。第8図は私たちの解釈をふまえた写生図である。

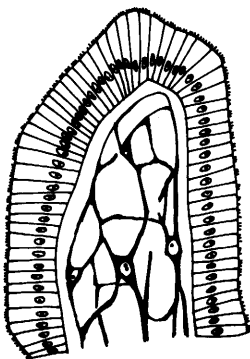


図8. 絨毛の芯の粘膜神経
叢の骨組み(写生図)×220

5. おわりに

第9図にモルモットの小腸における神経叢の立体構造をまとめて示す(6ページ上段)。

私たちはS-100細胞が腸管神経叢の全体を形作り、その土台となっているとしてこの論説をまとめた。神経細胞の突起はS-100細胞からなる骨格にからみついている。

腸管神経叢の骨組みの網目は、腸管壁の各層で異なる。特にAuerbach神経叢とMeissner神経叢では神経細胞の突起ばかりではなくて、細胞体の集団をまとめて支持する役割をもつ。神経細胞の細胞体の集合は神経節である。

ヘチマの束子では、繊維質の骨組みの間には果肉が詰まっている。ぶどう棚の格子はぶどう蔓を支えるために組み立てる。腸管神経叢においても骨格はあくまでも支えの構造であって固有の機能は神経細胞によっておこなわれる。神経細胞にはS-100蛋白を認めない。

腸管神経叢の神経細胞の突起の先端の構造について述べよう。網目をなしているのか、または枝分れて次の細胞の表面と接触するだけか。この問題は網状説とシナプス説として、古くから多くの学者によって論じられている(8、9)。私たちは腸管神経叢の骨組みがヘチマの束子に似た網目をなしていることを明らかにした。しかし、これからみつかる神経細胞の突起ははたして網目をなしているだろうか。

私たちは、直観的に神経細胞の先端は枝分れするだけであって網目を形成しないと思う。ぶどうだってヘチマだっていったん枝分れした蔓は決して再び癒合することはない。ほかの植物についても、枝分れした突起の先端が吻合する例を私たちは知らない。植物の枝や根っ子の現象を神経細胞の突起の構造にあてはめる発想に無理があることはもちろん承知である。それでも、私たちは枝分れした神経細胞の先端が網目を形成するという学説には不自然さを感じる。ぶどう棚の骨組みの格子とぶどう蔓の走行は区別される。同様に腸管神経叢の骨格と、それに支えられる個々の神経細胞の突起の走り方は別々に論じられなければならないと思う。

以上、モルモット小腸のS-100細胞の研究で得た腸管神経叢の骨格に関する、私たちの現在の見解を述べた。腸管の機能と病態の理解に役立てば幸いである。

なお、腸管神経叢の研究をはじめようとする方々には、生理学についてはWoodの綜説(10)、その形態についてはFurness and Costaの解説(11)が手頃な手引き書になると思われる。

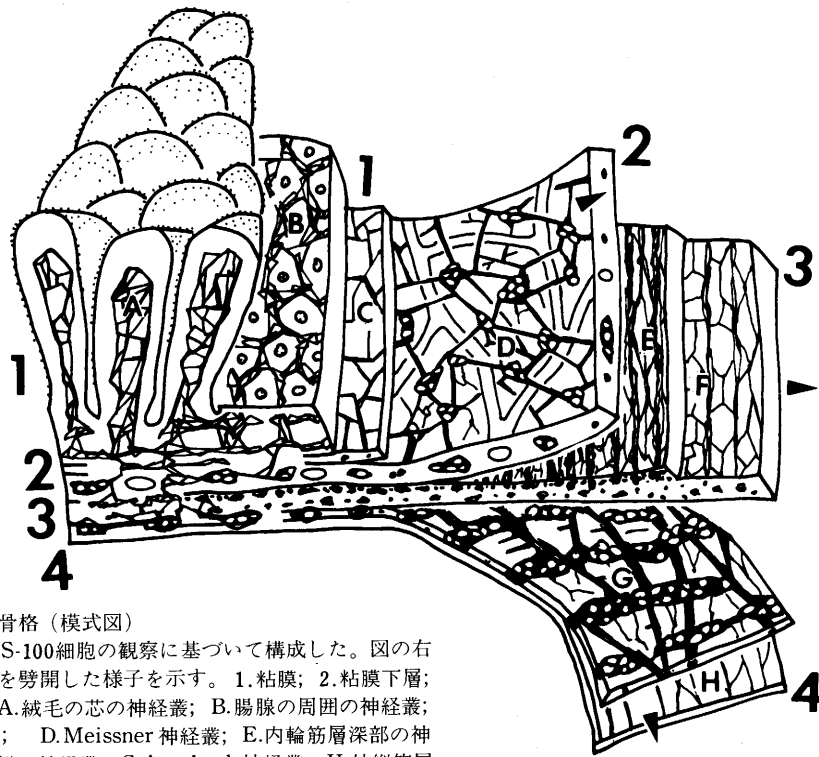


図9. 腸管神経叢の骨格 (模式図)

モルモット小腸のS-100細胞の観察に基づいて構成した。図の右側では腸管壁の各層を劈開した様子を示す。1. 粘膜; 2. 粘膜下層; 3. 筋層; 4. 漿膜。A. 絨毛の芯の神経叢; B. 腸腺の周囲の神経叢; C. 粘膜筋板の神経叢; D. Meissner 神経叢; E. 内輪筋層深部の神経叢; F. 内輪筋層浅部の神経叢; G. Auerbach 神経叢; H. 外縦筋層と漿膜。矢尻は肛門方向を示す。

文 献

- 1) Kobayashi, S., Suzuki, M., Uchida, T., Yanaihara, N.: Enkephalin neurons in the guinea pig duodenum: a light and electron microscopic immunocytochemical study using an antiserum to methionine-enkephalin-Arg⁶-Gly⁷-Leu⁸. Biomed. Res., 5, 489-506 (1984)
- 2) Kobayashi, S., Suzuki, M., Yanaihara, N.: Enkephalin neurons in the guinea pig proximal colon: an immunocytochemical study using an antiserum to methionine-enkephalin-Arg⁶-Gly⁷-Leu⁸. Arch. histol. jap. 48, 27-44 (1985)
- 3) Kobayashi, S., Nishisaka, T.: Myenteric enkephalin neurons around the laser-photocoagulation necrosis: an immunocytochemical investigation in the guinea pig jejunum and proximal colon. Arch. histol. jap., 48, 239-254 (1985)
- 4) Endo, T., Tanaka, T., Isobe, T., Kasai, H., Okuyama, T., Hidaka, H.: Calcium-dependent affinity chromatography of S-100 and calmodulin on calmodulin antagonist-coupled sepharose. J. Biol. Chem., 256, 12485-12489 (1981)
- 5) Auerbach, L.: Fernere vorläufige Mittheilung über den Nervenapparat des Darmes. Virchows Arch., 30, 457-460 (1864)
- 6) 中山 沃: Auerbach の足跡. 生体の科学 30, 55-58 (1979)
- 7) Meissner, G.: Ueber die Nerven der Darmwand. Z. rat. Med. VIII 364-366 (1857)
- 8) Ramón y Cajal, S.: Sur les ganglions et plexus nerveux de l'intestin. C. rend. Soc. Biol. Paris. 5, 217-223 (1894)

- 9) Stöhr, P.: Mikroskopische Anatomie des vegetativen Nerven Systems. In: Möllendorff-Bargmanns Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen. IV/5. Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg, 1957.
- 10) Wood, J. D.: Enteric neurophysiology. Amer. J. Physiol. 247, G585-G598 (1984)
- 11) Furness, J. B., Costa, M.: Types of nerves in the enteric nervous system. Neuroscience. 5: 1-20 (1980)

※追 記

Cajalの介在細胞 (interstitial cells of Cajal) と S-100 細胞の関係は他所に論ずる。胃では本稿で論じた骨格を作る小型細胞のほかニューロンに似た大型細胞が抗 S-100 蛋白血清で染まることをみている。

Abstract

On the Cellular Skeleton of the Enteric Nervous System

— An Immunocytochemical Study in the Guinea-Pig Small Intestine Using an Anti-S-100 Protein Serum —

Shigeru KOBAYASHI* , Michiko SUZUKI*,** and Toyoshi ENDO***

This is an essay on the three-dimensional structure of the enteric nervous system which is likened to that of a loofah. We investigated in light microscopy the whole-mount preparations of the layers of the guinea-pig small intestine by the peroxidase-antiperoxidase method using an antiserum to S-100 protein. There was a delicate network of the S-100 protein immunopositive cells (S-100 cells) extending in the subserous plexus, longitudinal muscle layer, Auerbach's plexus, circular muscle layer including the deep muscular plexus, submucous layer including the Meissner's plexus, lamina muscularis mucosae and lamina propria mucosae. We propose that the cellular network composed of the S-100 cells forms the skeleton of the enteric nervous system. This network, as the trellis holding the grape-vines, provides a framework for supporting the processes of the enteric neurons.

* Department of Anatomy

** Yamanashi Gakuin Junior College, Department of Food and Nutrition

*** Department of Medicine