

# AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

自律神経 (1988.06) 25巻3号:292～303.

胃を支配する副交感神経系の構築とそれらの胃潰瘍形成に対する意義

奥村利勝

●原 著

## 胃を支配する副交感神経系の構築と それらの胃潰瘍形成に対する意義

奥村利勝

キーワード：胃潰瘍，迷走神経胃枝，電気刺激，胃壁内神経細胞，迷走神経背側核

抄録：胃潰瘍形成に対する副交感神経系の意義をラットを用いて検討した。その結果，次の三点を解明できた。1) 迷走神経胃枝を連続電気刺激すると胃体部に限局して潰瘍が形成された。また潰瘍の程度すなわち ulcer index (mm) は4時間刺激群では  $2.0 \pm 2.0$  (mean  $\pm$  SD)，8時間刺激群では  $13.5 \pm 8.9$  mm であった。2) 胃壁内神経細胞は前胃部では筋層に存在し，胃体部・前庭部では筋層と粘膜下層に存在した。3) 前胃部を支配する節前細胞は迷走神経背側核 (DMN) 内の吻尾側に広がるカラムの外側部に，胃体部・前庭部を支配する細胞は内側部にすなわち部位特異的に分布していた。以上の成績より，DMN 内側部の細胞群の持続的興奮は胃体部に分布する壁細胞から直接的に，また前庭部に分布するガストリン細胞を介して間接的に酸分泌を増加させ，胃潰瘍形成に重要な役割を果たすと考えられた。そしてその場合，粘膜下神経細胞が酸分泌機能の発現に関与するものと推定された。

(自律神経，25：292～303，1988)

### 緒 言

迷走神経背側核 (Dorsal Motor Nucleus of Vagus: DMN) は胃<sup>7)8)20)</sup>，膵臓<sup>9)</sup>，肝臓<sup>9)</sup>などの内臓臓器を支配する。この神経核の節前細胞から始まる節前線維は，迷走神経を介して内臓臓器に分布する。一方，内臓臓器中の節後細胞は節後線維を広汎に分枝し標的器官を支配する。さらに標的器官から始まる求心性線維は迷走神経を上行して節状神経節に入り孤束核に終わる<sup>7)</sup>。また孤束核から始まる線維は迷走神経背側核に投射する<sup>17)</sup>。このように内臓器官は迷走神経背側核を中心とした自律神経反射弓の支配下にあり，またこの神経核はより上位の神経核からの神経支配<sup>13)17)</sup> また液性支配<sup>18)</sup>を受ける。

これら迷走神経背側核 (DMN) を中心とした神経構築は，これまで変性法を中心とした解析方法で研究されてきた。Horseradish peroxidase (HRP) や蛍光色素を用いた神経標識法，とくに免疫組織化学的解析法

の発展は，標的細胞とのシナプス接続様式なども解析の対象としてきた。そしてラットを用いた最近の研究から，迷走神経背側核の細胞群は臓器特異的な分布 viscerotopic organization をしている可能性も指摘されている<sup>2)</sup>。ラットはこのような研究に際してしばしば実験動物として用いられるが，胃は前胃部・胃体部そして前庭部の三領域に大別される。本研究では，この点に着目して迷走神経の起始細胞の臓器特異的な分布ばかりでなく，胃の部位特異的 (site specific) 神経支配も成立しているのかなどの疑問を解明しようとした。

さらに胃壁内神経細胞については，用いる実験動物の種によって差があることも報告されているので<sup>4)</sup>，上記三領域における神経細胞の分布様式を解析し，胃単位面積当たりの神経支配も推定した。その場合とくに迷走神経の遠心路に注目し，先ず第一に機能的な立場から，迷走神経胃枝の切断末梢端に連続刺激を加えた場合，胃潰瘍が実験的に形成しうるのか，第二に胃潰瘍の形成部位と節前細胞および胃壁内神経細胞の分布様式との間にはどのような関係が認められるかなどの疑問を解明しようとした。また得られた成績から副

旭川医科大学内科学第3講座

〒078 旭川市西神楽4線5号3-11

(受付日：昭和62年12月4日)

交感神経系の胃潰瘍形成に及ぼす機能的役割を考察した。

## 方法

実験にはウイスター系雄性ラット (200~300 g) 51頭を用いた。

### 1. 迷走神経胃枝の刺激と実験的潰瘍

#### (a) 手術操作

ラットを24時間絶食(飲水は自由にさせた)させた後、ウレタン(1.25 g/kg)の腹腔内投与で麻酔を維持し、heating padで保温した。腹部を正中切開した後、肝十二指腸靭帯を切除し、肝臓を頭側に翻転することで下部食道壁を露出した。そして下部食道壁に沿って腹側および背側の迷走神経胃枝を同定<sup>10)</sup>した後、胃食道接合部より5 mm 吻側で一側の神経を切断し、その切断末梢端に双極刺激電極を装着した。これらの操作を終えた後にラットを閉腹した。

#### (b) 刺激実験

刺激には持続2 ms, 強さ50  $\mu$ Aの矩形波電流を用いた。そしてそれを10 Hzの頻度で4時間(n=7)および8時間(n=6)連続して腹側迷走神経胃枝の切断末梢端に加えた。対照群のラットにも同様な手術操作を加え、迷走神経胃枝に電気刺激を加えずに4時間(n=7)および8時間(n=6)放置した。なお一部の例(n=3)において、背側の迷走神経胃枝に8時間連続刺激を加えた。

#### (c) 胃潰瘍の指標

刺激終了後直ちに胃を取り出し大弯を切開して粘膜面を露出し、肉眼的に胃粘膜の異常を観察した。次に粘膜面を実体顕微鏡下に観察した。潰瘍性病変が形成されている場合は、それぞれの実験例において、胃粘膜面の全体像を撮影しそれを拡大した。そしてその写真上にトレーシングペーパーをあて、潰瘍の形成部位とその形をトレースした。また形成された潰瘍の程度は、潰瘍が単発の時は一個の、多発の時はそれぞれの潰瘍の最大長径を計り、それらの和すなわち潰瘍長の総和をulcer index (mm)として表わした。さらに一部の例においては潰瘍部を中心とした胃壁構造をhematoxylin eosin (H.E)染色にて組織学的に解析した。

### 2. 胃壁内神経細胞の同定

ラット(n=4)をsodium pentobarbital (35 mg/

kg)の腹腔内投与で麻酔した後(n=4)、腹部を正中切開し胃を摘出した。そしてそれを内腔面および漿膜面より10%ホルマリンにて固定した。固定材料より前胃部、胃体部および前庭部を肉眼的に同定し、それぞれの部位から漿膜面に沿って、1 cm×1 cm四方のブロックを切りだした。それら三つのブロックをさらにそれぞれ五つの細ブロックとし、パラフィン包埋した後、長さ1 cm, 厚さ8  $\mu$ mの胃漿膜面に直角な切片を、前胃部・胃体部・前庭部それぞれの部位から25枚ずつ無作為に取り出した。切片はcresyl violet<sup>15)</sup>で染色した後、顕微鏡下に観察した。周辺の細胞に比べcresyl violetによく染まり、核が淡く、核小体が明瞭に認められる細胞を神経細胞と同定した。そして前胃部・胃体部・前庭部それぞれの部位の25枚の切片に含まれる神経細胞数を数え、それらの値から胃単位面積(1 cm<sup>2</sup>)を支配する神経細胞数を算出した。

### 3. 胃を支配する節前細胞の同定

ラットにエーテルを吸入させて麻酔をした後、腹部を正中切開し、生理食塩水に溶解した30% HRP (grade I-C, Toyobo)溶液5  $\mu$ lをマイクロシリンジを用いて胃壁に注入した。HRPの注入部位は前胃部の前壁(n=3)と後壁(n=3)、胃体部の前壁(n=3)と後壁(n=3)、前庭部の前壁(n=3)と後壁(n=3)とした。HRP注入直後、注入部にワセリンを塗布し腹腔内へのHRPの洩出を防いだ。HRP注入48時間後にラットをsodium pentobarbital (50 mg/kg)で深麻酔し、左心室経由でKohnoらの方法<sup>9)</sup>により還流固定した。灌流固定後、胃と脳幹を取り出し、30% sucroseを加えた磷酸緩衝液中に24時間(4℃)保存した。胃壁は前胃部・胃体部・前庭部の3ブロックに分けてそれぞれを前壁、後壁を含む面で50  $\mu$ mの連続凍結切片とした。切片はdiaminobenzidine tetrahydrochloride (DAB)法<sup>11)</sup>で反応させneutral redで対比染色し明視野顕微鏡下で観察した。

脳幹は迷走神経背側核を中心として下部橋から上部頸髄まで、延髄全域が含まれる領域を前額断面で50  $\mu$ mの連続凍結切片とした。切片は3,3,5,5 tetramethyl benzidin (TMB)法<sup>12)</sup>で反応させた後、neutral redで対比染色し、HRPにより標識された細胞を明視野顕微鏡下で同定した。HRPで標識された細胞は一切片ごとに脳幹前額断面上にプロットし、標識細胞の前額断面上の分布とその数、および吻尾側の拡がり解析した。また前額断で吻尾側レベルの基準となるobex

の位置は便宜上、延髄最後野が存在する最尾側レベルの切片より一枚尾側の切片とした。各神経核の名称およびそれらの位置は Paxinos と Watson のアトラス<sup>14)</sup>を参考にした。

## 成績

### 1. 胃潰瘍の形成部位とその形態学的特徴

#### (1) 胃潰瘍の好発部位と肉眼的特徴

迷走神経胃枝を刺激した実験群では、胃壁の粘膜面に出血を伴った胃潰瘍が高率に形成された。しかしコントロール群では胃潰瘍は少なくとも肉眼的には観察できなかった。胃潰瘍の代表例を図1に示した。この例では腹側迷走神経胃枝に8時間連続刺激を加えた。この例において胃潰瘍は胃体部前壁の大弯側に6箇所、中央部に4箇所肉眼的に確認できた。図1Bには大弯側より形成された胃潰瘍部(図1A)を拡大して示した。この拡大像からも明らかなように、胃潰瘍部は長楕円形から円形であり、その長軸すなわち個々の潰瘍の最大長径は0.5~4.0 mmであった。このような胃潰瘍は7例中5例(4時間刺激群)、6例中5例(8時間刺激群)に認められた。胃潰瘍の好発部位についてみると、全ての潰瘍は胃体部にのみ認められた。4時間刺激群では5例中2例に、8時間刺激群においては5例中2例において前壁のみならず後壁にも潰瘍形成が確認できた。しかしながら、前壁の胃潰瘍数2~6個(4時間刺激群)、3~10個(8時間刺激群)に比べて、後壁でのその数は最大で2個(4時間刺激群)、3個(8時間刺激群)であった。このような潰瘍の好発部位を図2にまとめて示した。この図から明らかなように、腹側迷走神経胃枝を刺激した場合には4時間刺激群(A)・8時間刺激群(B)のいずれの実験群においても潰瘍は主として前壁に形成された。また形成された潰瘍長 ulcer index は4時間刺激群では  $2.0 \pm 2.0$  mm (mean  $\pm$  SD)、8時間刺激群では  $13.5 \pm 8.9$  mm と刺激時間が長い程増大した。また形成された潰瘍の個数は4時間刺激群で  $3.1 \pm 2.8$  個 (mean  $\pm$  SD) に対し8時間刺激群で  $6.8 \pm 4.2$  個であり、形成された潰瘍一個あたりの長径は4時間刺激群で  $0.7 \pm 0.3$  mm (mean  $\pm$  SD) に対し、8時間刺激群で  $1.9 \pm 1.0$  mm であった。なお一部の実験群(n=3)においては背側の迷走神経胃枝を刺激したが、その場合には主として胃の後壁に胃潰瘍が形成された。その場合の ulcer index は  $13.3 \pm 3.4$  mm (mean  $\pm$  SD) であった。

#### (2) 胃潰瘍の組織学的特徴

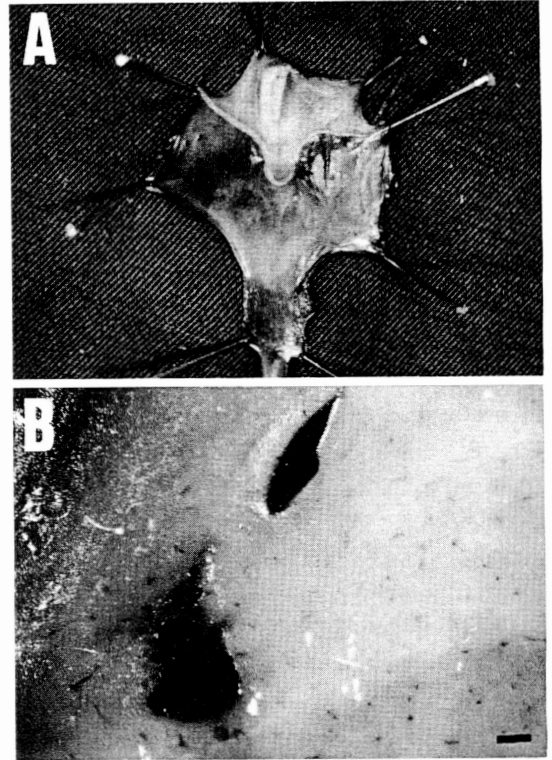


図1 腹側迷走神経胃枝を連続刺激した例の代表的な胃潰瘍像

A: 胃粘膜面の全体像, B: 胃体部前壁の大弯側部に形成された潰瘍部の拡大写真。実線は1mmである。

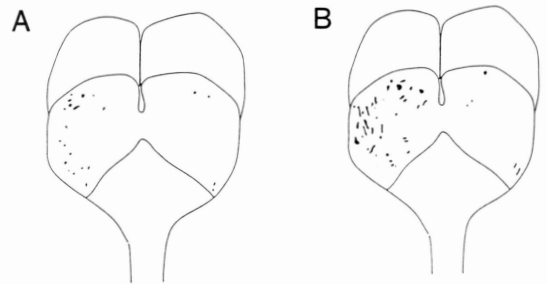


図2 潰瘍の部位

A: 4時間群, B: 8時間群, それぞれ向かって左が前壁である。

肉眼的に認められた胃潰瘍部をH.E染色し組織学的に調べた。その代表例を図3に示した。図3Aの組織像は図1Bに示した長楕円形潰瘍の一部から得た。図中央のerosinで示した部位が肉眼的に認められた

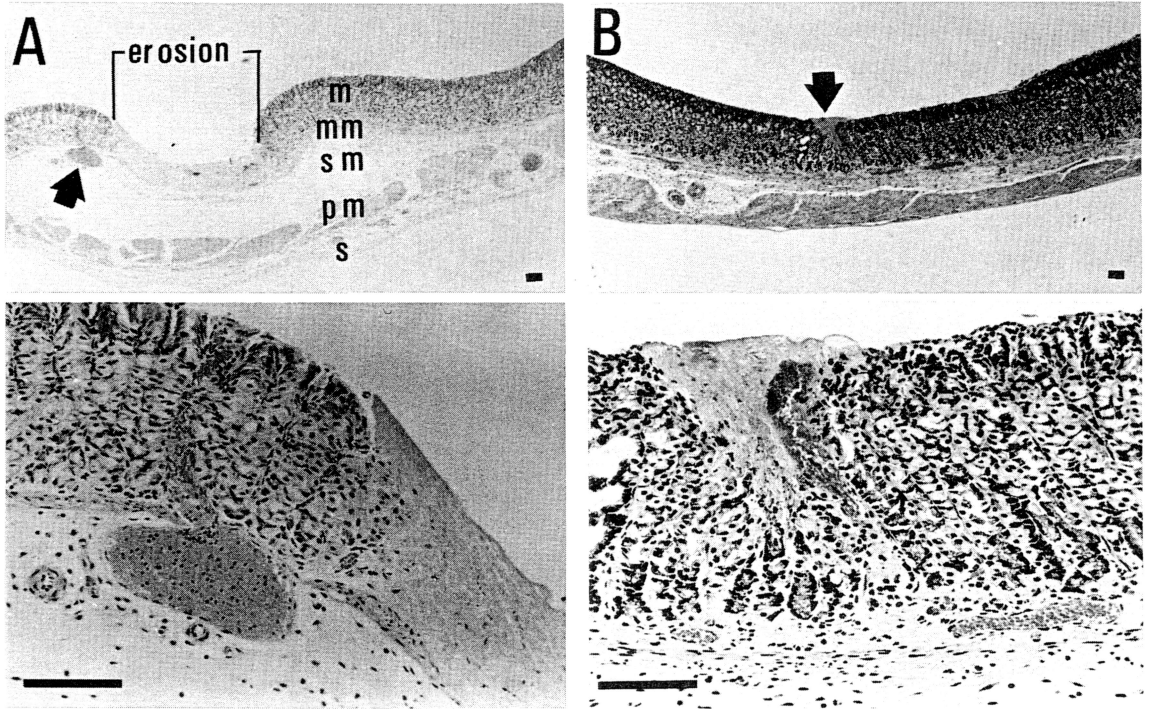


図3 潰瘍部位の組織像 (H.E 染色)

A, B の組織像はそれぞれ図 1 B の長楕円形の潰瘍の一部, 下の方の潰瘍の辺縁部から得た。A, B の下に示した拡大組織像はそれぞれの矢印部から得た。実線は 1 mm である。

m : mucosa, mm : muscularis mucosa, sm : submucosa, pm : muscularis propria, s : serosa

潰瘍部に相当し, その両側の粘膜は健全な組織構造を保っていた。健全部分でみると胃壁は粘膜面より粘膜層, 粘膜筋板, 粘膜下層, 筋層, 漿膜とその構造が明瞭に同定できた。一方 erosion で示した部分は健全粘膜と比べ粘膜面が陥凹し, その部の細胞が染色されず壊死に陥っていた。肉眼的に認められた潰瘍表面の凝血塊は脱落したが, 壊死巣の中には出血斑が散在していた。この壊死巣は粘膜内にとどまり粘膜筋板は正常に保たれていた。肉眼的に確認できた潰瘍は組織学的立場からはびらんと判断された。この例で粘膜下層には浮腫が認められたが, 筋層, 漿膜の構造に異常な組織像は認めなかった。

粘膜下層と粘膜内の毛細血管に着目すると, それらは erosion 部を中心として拡張していた。図 3 A の矢印で示した部位を拡大して下段の写真に示した。粘膜下層の毛細血管は著しく拡張し, それは粘膜筋板を貫いて粘膜内に続いていた。また粘膜内の毛細血管も拡

張し, その先端は胃内腔面に開き出血していた。図 3 B には図 1 B の下の方の潰瘍辺縁部の組織像を示した。図 3 A の組織像と比べると粘膜内の塊死巣はその範囲・深さとも軽度であった(矢印)。この部の粘膜下層では明かな浮腫を認めなかったが, 矢印部を拡大して示した図下段の組織像では粘膜下層および粘膜内の毛細血管は拡張していた。筋層および漿膜は図 3 A の組織像と同様に, その構造に異常を認めなかった。これらの例に示したように, 迷走神経胃枝刺激により肉眼的に同定できた出血性の潰瘍は, 組織学的には粘膜筋板を越えないびらんであった。潰瘍の大小にかかわらず, 粘膜下層から粘膜内にのびる毛細血管は著しく拡張しているという特徴があった。これに対し対照群の胃体部組織像には, 刺激群にみられたような変化は肉眼的にも組織学的にも認めなかった。

## 2. 胃の粘膜下層, 筋層に分布する神経細胞

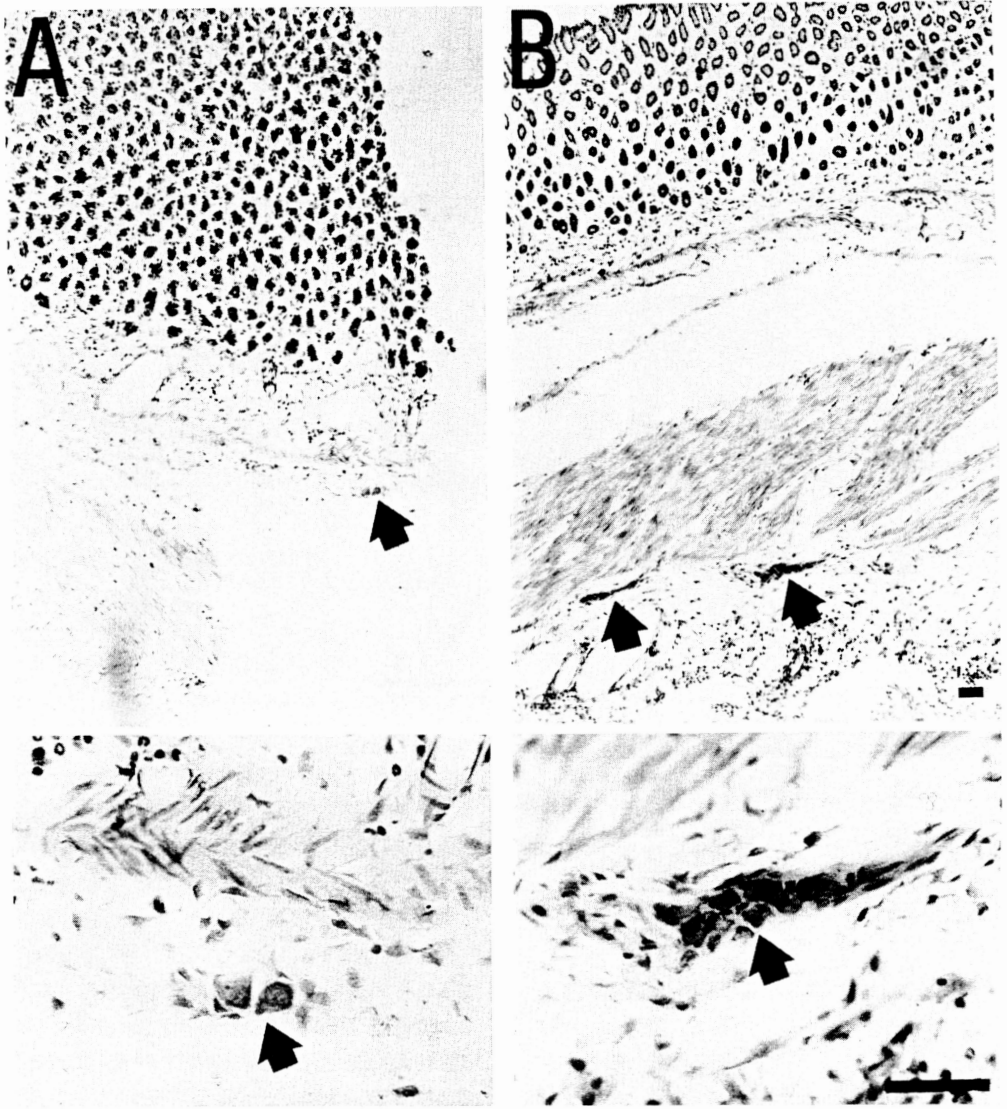


図4 胃壁内神経細胞の代表例

A: 粘膜下層の神経細胞, B: 筋層の神経細胞, それぞれ上段は (100×), 下段は (400×) 実線は 100  $\mu\text{m}$  である.

(1) 分布部位とその形態

神経細胞は粘膜下層および筋層に同定できた. 図4に胃体部の代表的切片を示した. 図4A上段の組織像は胃壁全体像を示すが, 粘膜層と筋層の間すなわち粘膜下層に神経細胞が同定できた(矢印). 図4A下段にはその拡大像を示した. 矢印で示した細胞は類円形で直径約20  $\mu\text{m}$ であった. このような神経細胞は明かな神経節を形成することなく粘膜下層に散在していた. またこれらの神経細胞は胃体部・前庭部には認められ

たが前胃部にはほとんど認めなかった. 一方図4B上段の組織像には, 筋層と漿膜の間に多数の神経細胞が集合した神経節が認められた. この例では約500  $\mu\text{m}$ 離れて二つの神経節が認められた(矢印). 右の矢印部を拡大したのが図4B下段の顕微鏡写真である. この神経節は約150  $\mu\text{m}$ の拡がりがあり, その中に10~20  $\mu\text{m}$ の類円形の細胞が8個同定できた. このような神経節は筋層と漿膜の間または筋層と筋層の間に存在した. これら筋層の神経細胞は一切片(1cm長)の中に

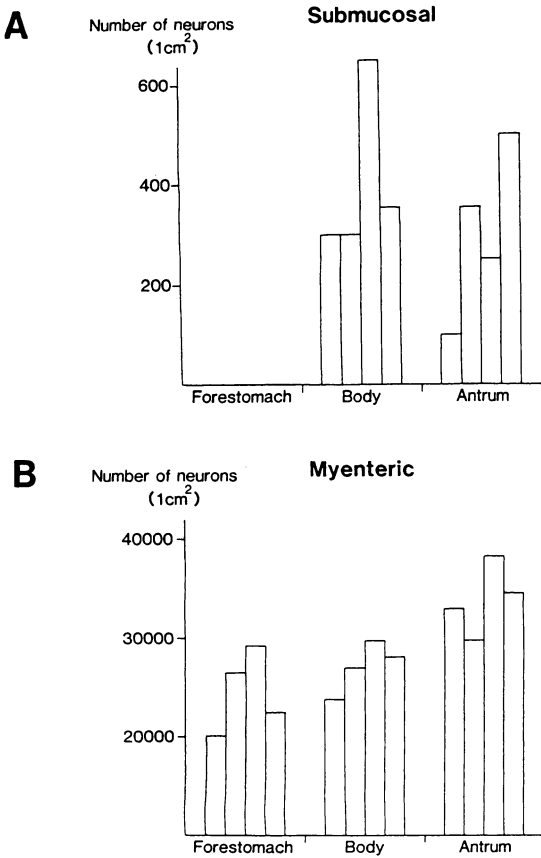


図5 胃壁単位面積当たり (1 cm<sup>2</sup>) に含まれる神経細胞数

A. 粘膜下層の神経細胞数, B. 筋層の神経細胞数

4~8個存在し、一つの神経節は約100~200 μmの広がりをもっていた。また一つの神経節には最大10個の神経細胞が認められた。

(2) 神経細胞数

図5 Aには粘膜下層の、図5 Bには筋層の神経細胞数を示した (n=4)。それぞれのグラフの縦軸の数字からも明らかのように、どの胃壁部位でも粘膜下層の神経細胞数は筋層のそれに比べて明らかに少なかった。胃単位面積当たりに含まれる粘膜下層の神経細胞数は胃体部で300から650個、前庭部で100から500個であり前胃部には認められなかった。筋層の神経細胞数は前胃部では20,000から29,000個、胃体部で24,000から30,000個、前庭部で30,000から39,000個であり前胃部・胃体部に比べ前庭部でその数は有意に大きかった (p<0.01)。

3. 迷走神経背側核 (DMN) に分布する節前細胞

(1) HRP 注入部位と注入範囲の同定

注入部位を中心とし、HRPは胃壁全層にわたって拡散していたが、その拡散部位は限局していた。そのため、HRP拡散部と非拡散部の境界はある程度まで明瞭に識別できた。このような切片をもとに拡散範囲が目的の部位を越えていないことを確認した。またHRPの拡散範囲は同心円状に広がっていたため、その最大直径から拡散範囲を算出した。どの例においても拡散長は約1.2 cmであったので、HRPの最大拡散面積は約1.2 cm<sup>2</sup>と推定された。

(2) HRP 注入部位と標識細胞のDMN内分布

前胃部・胃体部・前庭部それぞれへのHRP注入例において、HRP標識細胞はDMNにのみ認められた。図6 A, B, Cはそれぞれ前胃部、胃体部、前庭部の前壁にHRPを注入した場合に標識された細胞群の代表例である。これら顕微鏡写真は、obexから0.6~0.8 mm物側のレベルで、両側のDMNを中心とした延髄背内側部から得た。どの注入例においても標識細胞は主に左DMN内に認められた (図6左)。それぞれの左DMNを拡大して示したのが図6右の顕微鏡写真である。標識細胞は10~25 μmの紡錘形のものが多く、HRP注入部位による差は認めなかった。代表的切片におけるこれら標識細胞の数は前胃部の例ではDMNの外側部に14個、胃体部の例では内側部を中心に24個、前庭部の例では内側部に12個であった。

標識細胞のDMN内における物尾側の広がりについては図7に代表例をまとめて示した。標識細胞はobexより尾側に1.0~1.4 mm、物側に1.6~2.0 mmの範囲で分布していた。これらの例の全標識細胞数はA, B, C, D, E, Fのそれぞれにおいて351個、678個、459個、350個、786個、448個であった。どの例においてもobexより0.6~0.8 mm物側のDMNに標識細胞の数が最も多く、4枚の切片に含まれる標識細胞の総数はA, B, C, D, E, Fの例でそれぞれ71個(20%)、124個(18%)、90個(20%)、60個(17%)、188個(24%)、80個(18%)であった。またそのレベルから物尾側方向に離れるにつれ標識細胞数は漸減した。このようにDMN内の標識細胞は物尾側に広がる細長い紡錘形のカラム内に分布していた。また前壁への注入例では左の、後壁への注入例では右のDMNカラム内に標識細胞が分布し、その中でも前胃部の例では外側部の、胃体部・前庭部の例では内側部のカラム内に大多数の標識細胞が分布していた。しかしながら

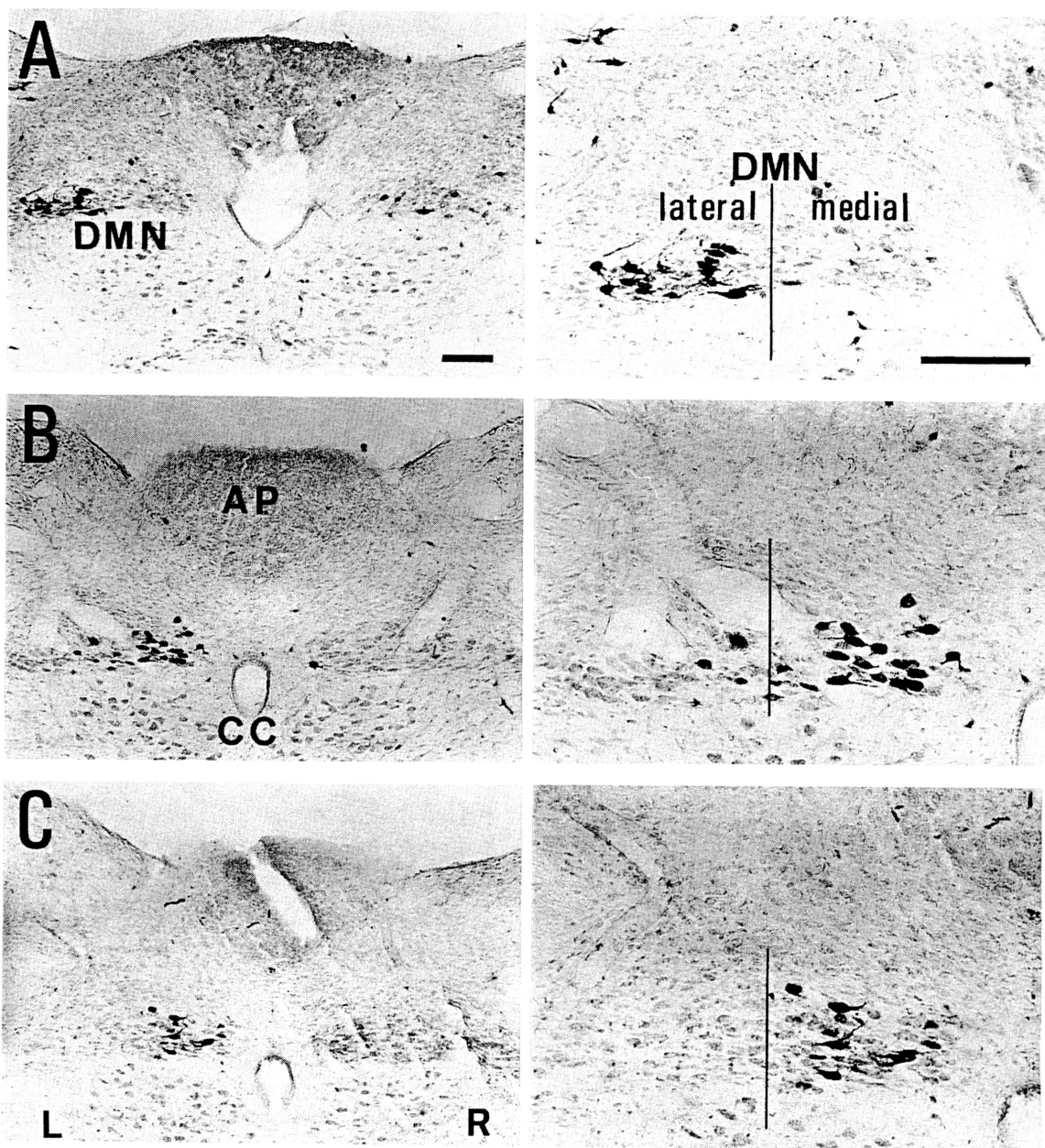


図6 HRP標識細胞の顕微鏡写真

A. 前胃部前壁, B. 胃体部前壁, C. 前庭部前壁への注入例である. DMNを中心とし, 左に(100×), 右に(400×)で示した. DMN内の縦実線はDMNの中央に引いたもので, この線を境にしてDMNを内側部, 外側部に分けた. AP: 延髄最後野, CC: 中心管, R: Right, L: left, 実線は100 $\mu$ mである.

どの例においても, このカラムに含まれない標識細胞も少数ながら認められた.

18頭のラットにおける標識細胞数の個体差や部位差を表1にまとめて示した. その場合それぞれ3頭の

ラット群を用いて, 前胃部・胃体部・前庭部の前壁・後壁にHRPを注入した. この表の数字からも明かなように, 全標識細胞の90%以上は左側もしくは右側のDMN内に分布していた. この成績は胃の前壁および



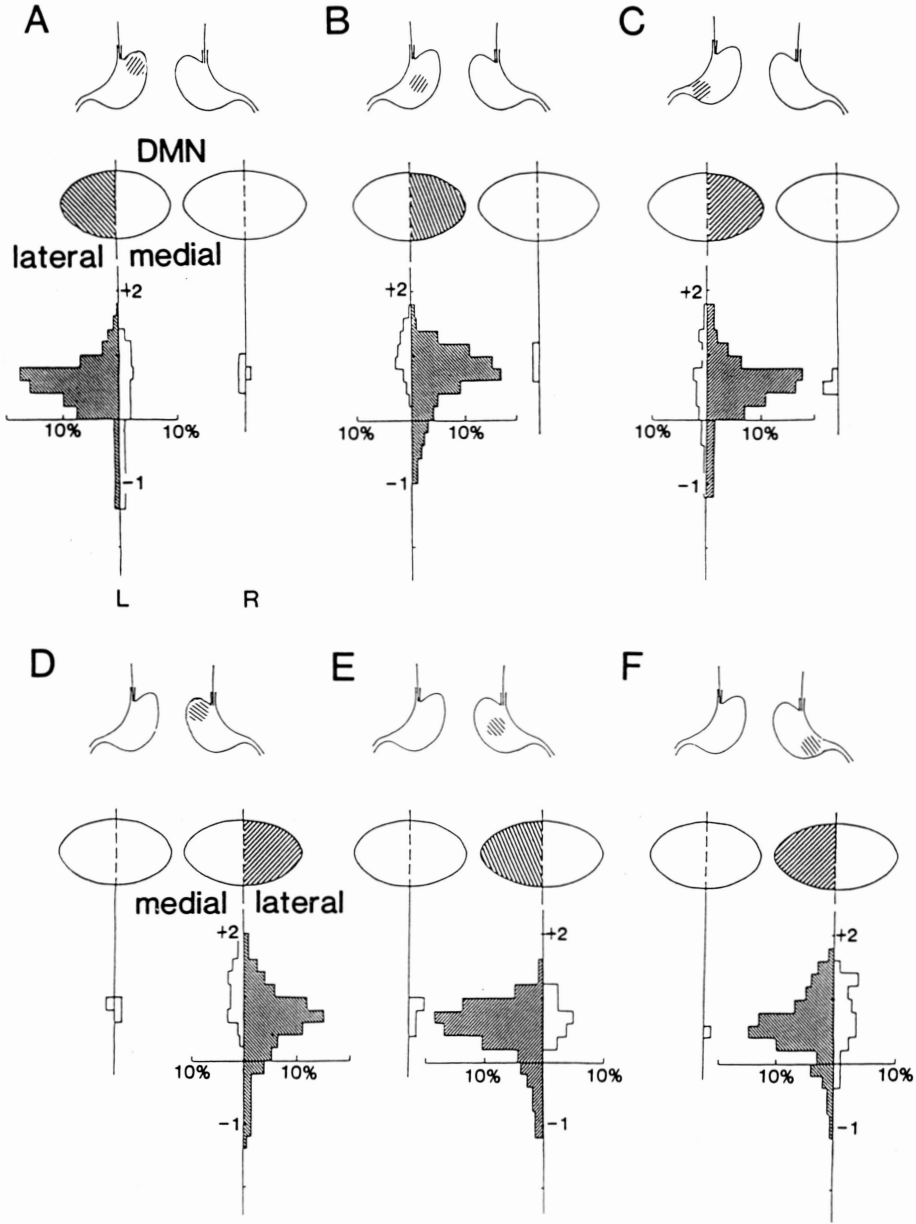


図7 HRP 標識細胞の DMN 内分布

A. 前胃部前壁, B. 胃体部前壁, C. 前庭部前壁, D. 前胃部後壁, E. 胃体部後壁, F. 前庭部後壁への代表的 HRP 注入例

胃壁に示した斜線部は HRP の拡散範囲である。左右の DMN はそれぞれ楕円形で示し、斜線部は大多数の標識細胞が分布していた部位を示す。ヒストグラムには、吻尾側方向の標識細胞の分布を示した。

後壁がその部位差にかかわらず、一側優位な神経支配を受けていることを意味する。また一側の DMN の中でも前胃部はその外側部に、胃体部・前庭部はその内

側部に全標識細胞数の中で 75% 以上の標識細胞が分布していた。この分布様式は前壁、後壁にかかわらず同様であった。部位別による全標識細胞数についてみ

表1 Number of HRP labeled neurons in DMN

inj. site	Total n.	DMN(L)	(lateral, medial)	DMN(R)	(medial, lateral)
Forestomach	351	336	(263, 73)	15	(12, 3)
	ant.	244	234	10	(7, 3)
		479	445	34	(15, 19)
	post.	350	23	327	(51, 276)
		614	18	596	(97, 499)
	363	27	(10, 17)	336	(55, 281)
		400±117(mean±SD)			
Body	ant.	678	659	19	(19, 0)
		820	780	40	(33, 7)
		468	450	18	(16, 2)
	post.	786	29	757	(621, 136)
		674	2	672	(598, 74)
		581	14	567	(485, 82)
		667±119 <sup>ab</sup>			
Antrum	ant.	459	446	13	(13, 0)
		228	217	11	(9, 11)
		718	669	49	(38, 11)
	post.	448	5	443	(386, 57)
		314	15	299	(254, 45)
		344	20	324	(270, 54)
		418±155			

<sup>a</sup>p<0.05, when compared with Forestomach

<sup>b</sup>p<0.05, when compared with Antrum

L: left R: right

れば、前胃部では400±117個(mean±SD)、胃体部では667±119個、前庭部では418±155個であり、胃体部支配の標識細胞数は他の部位に比べて明らかに大きかった。

考察

＜胃潰瘍の形成と迷走神経＞

迷走神経を刺激した場合に胃潰瘍が形成されるのかは古くからの疑問であり、Cho<sup>1)</sup>はラットで左側の頸部迷走神経を刺激したところ胃体部に相当すると考えられる部位に胃潰瘍が形成できたと報告している。しかしその場合、刺激された迷走神経は胃以外の内臓臓器も支配しているため、胃潰瘍が迷走神経胃枝の刺激に直接基づくのか、それとも他臓器支配神経が刺激された影響の結果であるのかの疑問は解明できなかった。本研究では迷走神経胃枝の切断末梢端を電気刺激すると、胃体部に限局して潰瘍が形成されることを明らかにした。さらにその場合、潰瘍のulcer indexが刺激時間とある程度対応していたこと、また刺激した胃枝に依存して胃体部の前壁あるいは後壁に潰瘍が形成

されたことの2点は、実験的に形成された胃潰瘍が胃支配迷走神経の刺激に基づくという考え方を支持する。しかしながら刺激実験のみでは、迷走神経の刺激が潰瘍の形成にどのように反映されるのか、また電気刺激という非生理的条件下でなく、生理的条件下では胃潰瘍形成における副交感神経系の役割はどうなっているのかの疑問は解明できない。そこで迷走神経胃枝の標的細胞である節後細胞の胃壁内分布、またその起始細胞である節前細胞が迷走神経背側核の中でどのように分布しているのかを次に解明しようとした。

＜胃壁内神経細胞の分布と胃壁部位の特異性＞

消化管壁内の神経細胞は粘膜下層と筋層に存在する<sup>2)</sup>。これら2領域に存在する神経細胞は迷走神経より支配を受ける副交感神経系の節後細胞と、迷走神経とは独立した神経細胞より構成されるが主体は副交感神経系の節後細胞と考えられている。したがって、本研究で同定された神経細胞のその主体は副交感神経系の節後細胞と考えた。

一方ラットの胃壁においては筋層の神経細胞の存在

は明らかなものの、粘膜下層の神経細胞の存在は確認されていなかった。本研究では cresyl violet による染色法を用いて粘膜下層および筋層に神経細胞が存在することが明らかにできた。そして得られた成績より、神経細胞の分布には胃壁部位により差のあることも明らかにできた。その場合、粘膜下層の神経細胞は胃体部、前庭部には認められたが、前胃部には認められないという明かな部位差があった。前胃部の粘膜下層に神経細胞が存在しないこと、その上皮構造（重層扁平上皮）が胃体部、前庭部（円柱上皮）とは異なることを考慮に入れると、粘膜下層の神経細胞は主に分泌機能に關与するものと考えられた。

#### ＜節前細胞の DMN 内分布と胃壁部位の特異性＞

胃壁を支配する副交感神経の起始細胞が迷走神経背側核（DMN）に存在することは、1905年に Kosaka, Yagita<sup>10</sup>がイヌ、ウサギ、サルについて変性実験を行ない報告している。Yamamoto<sup>20</sup>は1977年に HRP 法を用いて、ネコの胃壁を支配する副交感神経の起始細胞が DMN にあることを明らかにした。以後ラット<sup>7,18</sup>、サル<sup>8</sup>、においても HRP 法を用い、胃を支配する副交感神経の起始細胞が DMN にあることが明かにされている。最近 Fox<sup>21</sup>はラットを用いて DMN の細胞群には臓器特異的分布（viscerotopic columnar organization）があることを示唆した。すなわちこの考えは内臓臓器を支配する節前細胞が、DMN 内で主として吻、尾側に広がるカラムの中に分布し、臓器別のカラムが DMN 内で形成されていることを意味する。

本研究では胃支配の節前細胞がこのようなカラムの中に存在すること、さらに胃の前胃部は外側部のカラム、胃体部・前庭部は内側部のカラムの中に分布する節前細胞の支配下にあることを明らかにした。この成績は胃支配の節前細胞が DMN 内で臓器特異的 viscerotopic ばかりでなく部位特異的 site specific にも分布していること、すなわち DMN 内で節前細胞は機能別にも分布していることを示唆する。また胃の前壁・後壁に注目すると、左迷走神経背側核から始まる胃枝は前壁を、右迷走神経背側核から始まる胃枝は後壁を支配することも明らかとなり、左右の迷走神経背側核は機能統合下に胃運動や酸分泌などの機能を有機的に統合しているものと考えられる。またその場合、腹側および背側の迷走神経胃枝には前胃部・胃体部・前庭部をそれぞれ支配している節前線維が含まれている。

#### ＜胃潰瘍形成に關与する副交感神経系の役割＞

迷走神経胃枝の刺激により形成された胃体部の潰瘍には粘膜の壊死が組織学的に認められた。この胃体部の粘膜には酸を分泌する壁細胞が存在している。この壁細胞の胃壁内分布が潰瘍の形成部位とはほぼ一致していること、および迷走神経の電気刺激は酸分泌を増加させる<sup>5</sup>という報告は、胃体部にある壁細胞からの酸分泌増加が胃潰瘍形成の直接の原因であることを強く推定させる。一方、潰瘍周辺部では毛細血管が拡張し粘膜内には出血が認められた成績は毛細血管レベルでの血流調節の破綻を考えさせるが、それが潰瘍形成の直接の原因となっているのか、それとも潰瘍形成に伴う2次的な結果なのかは本実験からは解明できなかった。また迷走神経を刺激すると、胃壁血流量が増加するとの報告もある<sup>6</sup>。このような実験成績を考慮すると、血流調節の破綻が潰瘍形成の直接的な原因を構成するとは考えづらい。

前胃部・前庭部では胃体部とは異なり、潰瘍が形成されなかった。その原因の一つとして前胃部・前庭部の上皮構造が胃体部のそれとは異なることが上げられる。すなわち前胃部は酸分泌を含め分泌には關与しない重層扁平上皮からなり、前庭部は胃体部と同じ円柱上皮からなるが、酸を分泌する壁細胞が分布していない。しかしこの前庭部にはガストリン細胞が存在し、酸を直接的には分泌しないが、この細胞で産生されたガストリンは血液を介して壁細胞からの酸分泌を促進することが知られている。したがって迷走神経の刺激によって誘発される酸分泌の増加を考える場合、胃体部および前庭部の効果器、すなわち壁細胞とガストリン細胞の両者を考慮に入れる必要がある。そしてその場合、前胃部には存在しない粘膜下神経細胞の關与が重要と考えられる。

本研究で用いた連続電気刺激は迷走神経胃枝の起始細胞、すなわち DMN 細胞の持続的興奮に相当するものと考えられる。このような考え方に基づくると、DMN 細胞の持続的興奮は胃潰瘍の形成に重要な役割を果たす。そしてその場合、酸分泌に關与する胃体部・前庭部が共に DMN の内側部カラムの細胞群から支配されていることを考慮すると、DMN の中でもとくに内側部カラムに分布する細胞群の持続的興奮が酸分泌を増加させ、その結果胃潰瘍の形成を促進するものと考えられる。

これら DMN 内側部カラムの細胞群の活動を調節する入力は大きく二つに分けられる。一つは神経性の

入力であり、もう一つは液性の入力である。神経性入力についてみれば内臓臓器からの求心性入力や上位中枢からの入力に関与する<sup>13)17)</sup>。液性の入力についてみると DMN は他の中枢神経系の神経核に比べて、この液性の入力を受けやすい解剖学的特徴を有する。すなわち DMN は血液脳関門が非常に疎である延髄最後野と脳脊髄液の通路である中心管の近傍に位置している。この点に関し、我々は DMN 内側部に標識された細胞の樹状突起が延髄最後野および中心管に伸びていることをすでに観察している<sup>13)</sup>。この成績は、DMN 内側部の細胞の活動が液性の調節を強く受けることを示唆し、神経性および液性の種々の要因で説明されてきた胃潰瘍形成のメカニズムに強く関与することを推定させる。

謝辞：稿を終えるにあたり、本研究に関し御指導御教授頂いた旭川医科大学内科学第3講座・並木正義教授、生理学第2講座・森茂美教授に深甚なる謝意を表わします。また終始御支援を頂いた生理学第2講座・坂本尚志講師、紀野修一、高草木薫、松山清治、下田直威の諸先生ならびに内科学第3講座の諸先生に感謝いたします。

本論文の要旨は第40回日本自律神経学会総会（昭和62年10月17日、仙台）で発表した。

## § 文 献

- 1) Cho, C.H., Ogle, C.W. & Dai, S.: Acute gastric ulcer formation in response to electrical vagal stimulation in rats. *Eur. J. Pharmacol.*, 35 : 215~219, 1976.
- 2) Fox, E.A. & Powley, T.L.: Longitudinal columnar organization within the dorsal motor nucleus represents separate branches of the abdominal vagus. *Brain Res.*, 341 : 269~282, 1985.
- 3) Gabella, G.: *The rat nervous system*. Vol. 2. Academic press. Sydney p. 347 1985.
- 4) Gabella, G.: Innervation of the gastrointestinal tract. *Int. Rev. Cytol.*, 59 : 129~193, 1979.
- 5) Grossman, M.I.: Neural and hormonal stimulation of gastric secretion of acid. In *Handbook of Physiology*, section 6 alimentary canal Vol. 2, Secretion, edited by Code, C.F., American Physiological Society, Washington, D.C. p. 835~863, 1967.
- 6) Jacobson, E.D.: The gastrointestinal circulation, in *Gastrointestinal Physiology*, Edited by Johnson, L.R., The C.V. Mosby Company, Saint Louis, p. 139~151, 1977.
- 7) Kalia, M. & Sullivan, J.M.: Brainstem projection of sensory and motor components of the vagus nerve in the rat. *J. Comp. Neurol.*, 211 : 248~264, 1982.
- 8) Karim, M.A., Shaikh, E., Tan, J. & Ismail, Z.: The organization of the gastric efferent projections in the brainstem of monkey: An HRP study, *Brain Res.*, 293 : 231~240, 1984.
- 9) Kohno, T., Mori, S. & Mito, M.: Cells of origin innervating the liver and their axonal projections with synaptic terminals into the liver parenchyma in rats. *Hokkaido J. Med. Sci.*, 62 : 933~946, 1987.
- 10) Kosaka, K. & Yagita, K.: Experimentelle Untersuchungen über den Ursprung des N. vagus und die centrale Endigung der dem Plexus nodosus entstammenden sensiblen Vagusfasern, sowie über den Verlauf ihrer sekundären Bahn. *Mitt. Med. Ges. Okayama*, 1881~15, 1905.
- 11) Malmgren, L. & Olsson, Y.: A sensitive method for histochemical demonstration of horseradish peroxidase in neurons following retrograde axonal transport. *Brain Res.*, 148 : 270~294, 1978.
- 12) Mesulam, M.M.: Principles of horseradish peroxidase neurohistochemistry and their applications for tracing neural pathways axonal transport, enzyme histochemistry and light microscopic analysis. In M.-M. Mesulam (Ed.), *Tracing Neural Connections with Horseradish Peroxidase*, A Wiley-Interscience Publication, New York, (IBRO Handbook Series, methods in the neuroscience 1982, p. 1~151).
- 13) Okumura, T. & Sugaya, K.: Central connections of the vagal complex in the rat. *J. Physiol. Soc. Japan*, 49(8, 9) : 396, 1987.
- 14) Paxinos, G. & Watson, C.: *The rat brain in stereotaxic coordinates*. Academic Press, 1982.
- 15) Powers, M.M. & Clark, G.: An evaluation of cresyl echt violet acetate as a nissl stain. *Stain, Technol.*, 30 : 83, 1955.

- 16) Powley, T., Precht, J., Fox, E.A. & Berthoud, H.-R.: Anatomical considerations for surgery of the rat abdominal vagus: Distribution, paraganalia and regeneration. *J. Auton. Nerv. Syst.*, 9 : 79~97, 1983.
- 17) Rogers, R.C., Kita, H., Butcher, L.L. & Novin, D.: Afferent projections to the dorsal motor nucleus of the vagus. *Brain Res. Bull.*, 5 : 363~373, 1980.
- 18) Shapiro, R.E. & Miselis, R.R.: The central organization of the vagus nerve innervating the stomach of the rat. *J. Comp. Neurol.*, 238 : 473~488, 1985.
- 19) Weaver, F.C.: Localization of parasympathetic preganglionic cell bodies innervating the pancreas with in the vagal nucleus and nucleus ambiguun of the rat brain stem: Evidence of dual innervation based on the retrograde axonal transport of horseradish peroxidase. *J. Auton. Nerv. Syst.*, 2 : 61~69, 1980.
- 20) Yamamoto, T., Satomi, H., Ise, H. & Takahashi, K.: Evidence of th dual innervation of the cat stomach by the vagal dorsal motor and medial solitaly nuclei as demonstrated by the horseradish peroxidase method. *Brain Res.*, 122 : 125~131, 1977.

### Abstract

#### Parasympathetic innervation of the stomach in relation to gastric ulcer formation in the rat

Toshikatsu Okumura

Third Department of Internal Medicine, Asahikawa Medical College 078 Asahikawa, Japan

Contribution of parasympathetic innervation for gastric ulcer formation was studied in the rat. To do this, the distal cut end of the gastric branch of the vagus nerve (GBVN) was repetitively stimulated (10Hz, 50 $\mu$ A, 4 or 8 hours). Gastric ulcers characterized both by erosion and dilatation of small blood vessels in submucosa and mucosa were evoked mainly in the body of the stomach. Ulcer indices (mm) were  $2.0 \pm 2.0$  (mean  $\pm$  SD) for 4 hours group and  $13.5 \pm 8.9$  for 8 hours group. It was noteworthy that the location of gastric ulcers induced by electrical stimulation of GBVN corresponded with that where parietal cells are located. As a next step of this study, distributions of the neurons in the gastric wall and the preganglionic neurons innervating the stomach were studied by Nissl staining method and retrograde HRP method, respectively. Myentric neurons were identified in the forestomach (20000~29000 cells per 1cm<sup>2</sup> gastric wall), body (24000~30000) and antrum (30000~39000), while submucosal neurons were identified only in the body (300~650) and the antrum (100~500). It is considered that submucosal neurons in the body and antrum play an important role for the regulation of gastric acid secretion. Preganglionic neurons innervating forestomach were mainly distributed in the lateral part of the dorsal motor nucleus of the vagus (DMN), while those innervating both the body and the antrum were located in the medial part of the DMN. Their estimated numbers were  $400 \pm 117$  (maen  $\pm$  SD) cells for the forestomach,  $667 \pm 119$  for the body,  $418 \pm 155$  for the antrum, respectively. These results demonstrated that preganglionic neurons are distributed within columns with gastric innevation site-specific organization. It has been well established that the parietal cells in the body and the gastrin cells in the antrum contribute to gastric acid secretion. From all these results, it is concluded that long-lasting overactivity of preganglionic neurons in the medial part of the DMN results in the gastric ulcer formation by tonically activating submucosal postganglionic neurons, possibly with an increase in the gastric acid secretion.

(The Autonomic Nervous System, 25 : 292~303, 1988)