

総 説

消化管神経システムの生理と病理

井村 徹也

京都府立医科大学附属北部医療センター 病理診断科

The Enteric Nervous System: from physiology to pathology

Tetsuya Imura

Department of Pathology,
North Medical Center, Kyoto Prefectural University of Medicine

Abstract

The enteric nervous system (ENS), often regarded as a “second brain”, is the largest component of the peripheral nervous system that contains millions of neurons and glia within the gut wall and can operate more or less independently of the central nervous system. Control of gastrointestinal motility and epithelial secretion are the well-known ENS functions, but recent research has elucidated its importance for immune regulation, metabolism, and brain homeostasis. Here I review major advances in the understanding of the ENS functions and its newly recognized role in various human diseases such as cancer, diabetes, and neurological disorders.

はじめに

All disease begins in the gut “全ての病気は腸に始まる”

ヒポクラテスに帰されている古代ギリシアのこの箴言が、腸内細菌叢に代表される近年の消化管研究の進展により再度見直されている。例えば、これまで消化管と無縁と思わ

れていた中枢神経疾患の病因・病態に腸内環境が関与していることが示唆され、いわゆる“gut-brain axis”として大きな注目を集める分野となっている。一方で、消化管は“第2の脳”とも称される発達した神経システム (Enteric nervous system; ENS) を有しているが、Hirschsprung 病などの例外を除いてヒト疾患の病態機序における ENS の役割は

これまで十分に検討されてきたとはいえない。

本項では ENS とその機能を概説し、様々な疾患と ENS との関係について最近の知見を中心に紹介したい。

消化管の神経システム

ヒトの消化管壁内には2つの神経叢、すなわち固有筋層内輪筋・外縦筋間に存在するアウエルバッハ神経叢 (Auerbach' s plexus) と粘膜下層に存在するマイスナー神経叢 (Meissner' s plexus) が存在し、前者は主に消化管の運動を、後者は分泌を司っている。アウエルバッハ神経叢は食道～直腸までひろく分布しているが、マイスナー神経叢は主に小腸～大腸で発達している。また、ヒトでは Henle' s plexus と呼ばれる固有筋層に近い粘膜下層深部の神経叢も認められる。

細胞レベルでみると、これらの神経叢は神経細胞体とそれを取り巻くグリア細胞 (enteric glial cell: EGC) から構成されている。神経細胞は形態的には2種類に分類され (Dogiel type I と type II)、アセチルコリンや substance P、VIP・一酸化窒素 (NO) など神経伝達物質として用いている。EGC は神経細胞と同じく胎生期の神経堤に由来し、シュワン細胞と中枢神経系のアストロサイトの中間的な性質を有している。神経叢で神経細胞体を取り巻いて存在するだけではなく、粘膜固有層や筋層内にも散在性に分布しており、形質的にも機能的にも多様な集団と考えられている。

ENS は機能的には、消化管の分子・pH・物理的な変化に反応する感覚神経、筋運動・分泌を制御する運動神経、ならびに両者を介在する中間神経が、各神経叢間で緻密なネットワークを形成し独立した入力・出力系として働いており、“第2の脳” と呼ばれる所以である。これとともに消化管壁内には、主に

迷走神経に由来する副交感神経と内臓交感神経節に由来する交感神経から構成される外在神経群も投射している。これらは上述の内在神経回路と密な連絡を持っており、ENS は完全な自律システムではなく、中枢神経系と相互作用を保って機能している。実際ヒト消化管には、1億個もの内在神経細胞とその数倍の EGC、10万個に及ぶ外在神経終末が存在すると推定されている (図1)。

消化管神経システムの機能

蠕動に代表される消化管運動においては、粘膜や筋層への機械的・化学的刺激による感覚神経の入力に応じて、興奮性・抑制性の2種類の運動神経が輪状筋の収縮をバランスしており、この結果消化管長軸方向に連続的・協働的に運動パターンが形成される (いわゆる peristaltic wave)。また粘膜に投射するアセチルコリンあるいは VIP 性運動神経は、腸管壁外からの交感神経入力によりコントロールされ、水・電解質の輸送や局所血流を制御している。同時にこれらは消化管運動に関わる内在神経回路と連絡しており、消化管運動と分泌が協調して行われるようになっている。

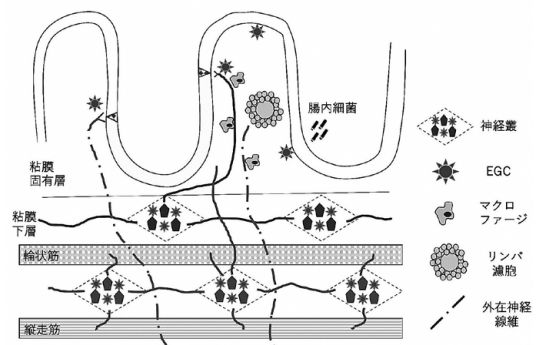


図1 ヒト消化管神経システム：2種類の神経叢からなる内在神経と壁外からの外在神経は、互いに密な連絡を保ちながら粘膜・筋層に広範に投射し、運動・分泌だけでなく免疫・代謝や脳との情報交換などの多彩な機能を果たしている。

こうした古典的な役割に加えて近年注目されているのが、ENS の免疫・炎症や代謝との関わりである。消化管はよく知られているように、数十兆に及ぶ腸内細菌叢と常時接している、人体の中で最も発達した免疫器官の一つである。この発達した免疫系を構成するマクロファージやリンパ球などの免疫細胞は、様々な神経伝達物質・神経ペプチドの受容体を発現しており、ENS の神経活動に反応すると考えられている。例えば神経由来のカテコラミンは、消化管の感染に際して固有筋層内のマクロファージに作用し、いわゆる M 2 形質を誘導することで組織保護に働くとされる¹。またアセチルコリンは、マクロファージ上の受容体を介してエンドトキシンに対する TNF- α などの炎症性サイトカインの産生を抑制することが知られ、また消化管内抗原の杯細胞による取り込み・樹状細胞への抗原提示や内分泌細胞からの活性物質の放出も制御している²。その一方で、免疫細胞も神経栄養因子やサイトカイン等を分泌することで ENS の神経細胞の数やシナプスの構成に影響を与えており、両者は相互にフィードバックしあっている。こうした免疫機能とも関連するが、ENS は消化管バリアの維持にも寄与している。神経由来の VIP やアセチルコリンは、粘膜上皮の密着結合 (tight junction) 分子の発現や電解質の移動をコントロールしている。実際、迷走神経の刺激が重症火傷モデルにおける消化管バリアの破綻を防ぐ効果があることが報告されている^{3,4}。

また神経細胞のみならず EGC も、こうした消化管機能に積極的な役割を果たしていることが明らかとなっている。EGC は前述のようにシュワンあるいはアストロサイト様のグリア細胞であるが、粘膜固有層内の EGC は多数の突起を伸ばして上皮細胞や脈管系と密なコンタクトを保っており、グルタチオン誘導体やサイトカインなどの放出を介して上

皮バリア機能や免疫細胞の動態を制御している^{4,5}。例えば動物モデルを用いて EGC に細胞死や遺伝子異常を誘発すると、バリア破綻が惹起されヒト炎症性腸疾患 (inflammatory bowel disease; IBD) 類似の病態が引き起こされる (図 2)^{6,7}。母子分離といった精神的ストレスが ENS を介して消化管バリアや免疫能に負の影響を与えることも報告されており⁸、IBD で経験されるような心理ストレスによる症状増悪の機序を考えるうえで興味深い。さらに ENS は腸内細菌叢との間にも相互作用を持っている。ENS は腸内細菌叢の組成をコントロールしており、逆に腸内細菌叢はセロトニンの合成を通じて ENS の発達に関与している⁹⁻¹¹。腸内細菌叢は、精神的ストレスへの反応・行動などの高次の脳機能へも影響することが示されており¹²、腸内細菌叢・ENS・CNS の相関、いわゆる "microbiota-gut-brain axis" は現在大きな注目を集めている分野である。

消化管神経システムと疾患

Hirschsprung 病 Hirschsprung 病は 1 人/5000～1 万人の頻度でみられる先天性の肛門側腸管無神経節症で、直腸からの病変範囲により short segment type (下部直腸)～

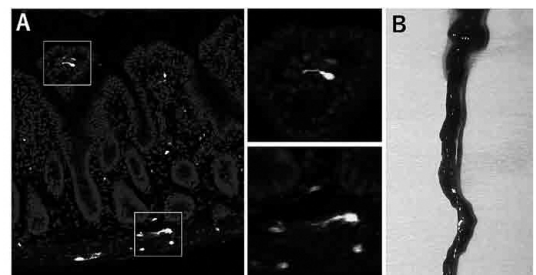


図 2 A、様々な形態の EGC (細胞選択的に蛍光タンパク質 GFP を発現させたマウス小腸)。B、EGC に選択的に遺伝子変異を誘導すると IBD 類似の出血性腸炎が引き起こされる。

extensive type (全結腸～小腸に及ぶ)まで分類されるが、S状結腸までのものが多くを占める。無神経節領域の長さにより症状・予後は異なるが、軽症例では慢性の便秘、重症例では腸閉塞からの腸炎・敗血症などで発見され、治療としては無神経節部の外科的切除が行われる。その病態の本質は、ENS 内在神経の発達障害による腸管神経叢の欠如である。このため診断には、腸管壁内の神経節細胞の欠如と代償性に肥厚した外在神経線維の存在を組織学的に確認することが求められる。

神経堤に由来する神経前駆細胞は胎生期に迷走神経幹から腸管に遊走し、遅くとも妊娠12週には直腸に達する。その後前駆細胞は周囲細胞との相互作用によって分化・成熟し、緻密なネットワークにより結ばれた消化管神経叢を形成する。なかでも proto-oncogene である RET を介したシグナリングがその形成に重要であり、Hirschsprung 病患者の半数近くに RET 遺伝子の変異・多型がみられる¹³。しかしながら実際には、RET 以外の複数の遺伝子の異常も関与した複雑な相互作用の結果 Hirschsprung 病は生じると考えられ、その成因・病態は多様である。

Cancer 神経侵襲が様々ながんの予後規定因子となることは広く知られた事実だが、近年の研究によりがんの発生・進展に神経システムがより積極的な役割を果たしていることが明らかとなりつつある。前述のように ENS が消化管の炎症・免疫制御に重要な役割を果たしていることから、潰瘍性大腸炎等でのいわゆる炎症性発癌への関与は想定されやすいものである。実際 IBD 症例の消化管組織では、神経線維の肥厚や EGC の増加などの ENS の構造変化がみられる¹⁴。しかしながら、こうした ENS の変化が IBD の病態や発癌にどのように関わっているかは、現時点では全

く不明である。

一方で、より広い意味でがんの進展に関わる微小環境の形成に ENS が与っている可能性が最近注目されている。がん細胞は様々な神経栄養因子・軸索誘導因子を分泌することで自らの微小環境における神経線維を増加させ (いわゆる *neoneurogenesis*)、逆にアセチルコリン等の神経由来因子はがん細胞の増殖を促進する。こうした神経由来因子はがん細胞からの神経栄養因子の分泌をさらに強化することで、がん と ENS との間に *positive feedback loop* が形成される^{15,16}。実際、様々ながんにおいて非腫瘍性組織に比して神経線維密度が増加しており、その程度が予後に相関するとの報告がなされている^{17,18}。また神経細胞のみならず EGC もがんの進展に寄与している。腫瘍由来因子により活性化した EGC は、パラクリン・メカニズムにより腫瘍幹細胞プールを増加させると考えられる¹⁹。こうした研究で明らかとなりつつあるのは、神経組織ががんの転移ルートとしてのみならず早期のがんの進展にも関与するということであり、今後のがん治療の新しい標的となる可能性がある。

中枢神経疾患 前述のように中枢神経疾患における消化管環境の役割は従来注目されることが少なかったが、最近これを覆す報告が相次いでなされている。パーキンソン病は α -synuclein の神経細胞内への異常な蓄積 (Lewy 小体) が病理学的 *hallmark* であるが、ENS にもこれがみられることは以前から指摘されていた。2003 年に Braak らはパーキンソン病症例の病理所見に基づいて、ENS・迷走神経のルートを介して消化管から中脳黒質などの中枢神経へ、プリオン病のように病変が伝播するのではないかという仮説を提唱した²⁰。神経変性疾患におけるこうした伝播仮説は未だ議論の多いものであるが、

vagotomy によって Parkinson 病のリスクが軽減する可能性が示され^{21, 22}、動物モデルでもヒト α -synuclein 凝集物を十二指腸に注入することで ENS から中枢神経へ段階的に拡がる病理変化を再現することができる^{23, 24}。さらに、パーキンソン病動物モデルにおける中枢神経の病理学的変化には、腸内細菌叢が重要であることも示されている²⁵。

精神的ストレスと消化管機能との関係では、いわゆる HPA axis（視床下部・下垂体・副腎系）を介した下方向性の伝達がよく認知されている。しかし前述のように、逆に腸内環境も個体のストレス反応などの高次脳機能に上行性に影響を与えていることが明らかとなりつつあり、今後気分障害や PTSD などの精神疾患の病態解明や治療に繋がることが期待されている。こうした点で、消化管内分泌細胞（enteroendocrine cells）と迷走神経終末に直接シナプスが形成されているという最近の知見は興味深い²⁶。消化管内腔の情報が ENS を介して神経性に直接脳へ伝達されているということであり、脳は細菌叢などの腸内環境をリアルタイムにモニタリングしているだけでなく、長期的には腸内環境から機能的・構造的な影響を受けている可能性が示唆される。

糖尿病・肥満 食物に含まれる glucose は小腸上皮・内分泌細胞のみならず ENS を介しても検出される。これらの情報は神経性あるいは液性に迷走神経複合体・視床下部に伝達され、中枢性の食欲抑制や肝・膵機能の制御を介して全身の糖代謝をコントロールしている²⁷。また腸内細菌叢の代謝産物も、迷走神経を介した経路により食欲抑制や脂肪代謝に影響を与えている²⁸。例えば、食欲亢進に働くペプチドとして唯一知られているグレリンは、消化管迷走神経終末の発火を減少させることでその効果を発揮する²⁹。また、内容物

の物理的な刺激や消化管内分泌細胞からの GLP-1 などの放出は、ENS を介して胃・小腸の運動へ feedback を行い、消化管内容物の通過速度を変化させることで食後血糖を調節している。

2 型糖尿病や肥満・高脂肪食ではこのシステムの異常が想定されており、原因としてサイトカインの産生を伴う消化管の慢性炎症が重要と考えられている。例えば肥満・高脂肪食では CCK 等のペプチドや機械的刺激に対する迷走神経終末の反応性が低下しており、その結果消化管運動の制御や中枢性の食欲抑制がうまく働かない³⁰。さらに糖尿病では、全身の末梢神経炎の現れとしての ENS の直接的な傷害も関与している。糖尿病の ENS では抑制性運動神経の数が減少しており、この結果十二指腸の過剰な収縮が引き起こされることで脳への適正な情報伝達が阻害され、中枢性の糖代謝制御に異常が惹起される³¹。Roux-en-Y バイパス手術を受けた患者では 2 型糖尿病の改善がみられるが、これは摂食量や栄養状態とは無関係で、糖尿病による上部小腸の糖検知・制御システムの異常が結果的に是正されることによるものと考えられている^{32, 33}。

おわりに

脳神経領域に主に携わっていると脳至上主義に陥りがちで、腸内環境が脳に影響するという知見は筆者には新鮮であった。しかし考えてみると、我々ヒトの脳が進化の過程で大きくなったのは食生活の変化が鍵であったとされており、格別驚くことではないのかもしれない。また臓器別に専門性の特化が進むなかで、全体として一身体という当たり前の事実をつい忘れがちであるが、消化管と全身をつなぐルートである ENS は臓器横断的・統合的な視点の重要性を思い出させてくれるものでもある。

以上、ENS と疾患との関わりについて最近の知見を中心に紹介した。表面的な概略にとどまっているので、それぞれの詳細は参考文献等を参照されたい。

開示すべき潜在的利益相反状態はない。

文 献

1. Gabanyi I, Muller PA, Feighery L, Oliveira TY, Costa-Pinto FA, Mucida D. Neuro-immune interactions drive tissue programming in intestinal macrophages. *Cell*. 2016;164:378-391
2. Yoo BB, Mazmanian SK. The enteric network: Interactions between the immune and nervous systems of the gut. *Immunity*. 2017;46:910-926
3. Costantini TW, Krzyzaniak M, Cheadle GA, Putnam JG, Hageny AM, Lopez N, et al. Targeting alpha-7 nicotinic acetylcholine receptor in the enteric nervous system: A cholinergic agonist prevents gut barrier failure after severe burn injury. *The American journal of pathology*. 2012;181:478-486
4. Vergnolle N, Cirillo C. Neurons and glia in the enteric nervous system and epithelial barrier function. *Physiology (Bethesda, Md.)*. 2018;33:269-280
5. Savidge TC, Newman P, Pothoulakis C, Ruhl A, Neunlist M, Bourreille A, et al. Enteric glia regulate intestinal barrier function and inflammation via release of s-nitrosoglutathione. *Gastroenterology*. 2007;132:1344-1358
6. Bush TG, Savidge TC, Freeman TC, Cox HJ, Campbell EA, Mucke L, et al. Fulminant jejuno-ileitis following ablation of enteric glia in adult transgenic mice. *Cell*. 1998;93:189-201
7. Imura T, Wang X, Noda T, Sofroniew MV, Fushiki S. Adenomatous polyposis coli is essential for both neuronal differentiation and maintenance of adult neural stem cells in subventricular zone and hippocampus. *Stem cells (Dayton, Ohio)*. 2010;28:2053-2064
8. O' Mahony SM, Hyland NP, Dinan TG, Cryan JF. Maternal separation as a model of brain-gut axis dysfunction. *Psychopharmacology*. 2011;214:71-88
9. De Vadder F, Grasset E, Manneras Holm L, Karsenty G, Macpherson AJ, Olofsson LE, et al. Gut microbiota regulates maturation of the adult enteric nervous system via enteric serotonin networks. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2018;115:6458-6463
10. Rolig AS, Mittge EK, Ganz J, Troll JV, Melancon E, Wiles TJ, et al. The enteric nervous system promotes intestinal health by constraining microbiota composition. *PLoS biology*. 2017;15:e2000689
11. Kabouridis PS, Lasrado R, McCallum S, Chng SH, Snippert HJ, Clevers H, et al. Microbiota controls the homeostasis of glial cells in the gut lamina propria. *Neuron*. 2015;85:289-295
12. Chu C, Murdock MH, Jing D, Won TH, Chung H, Kressel AM, et al. The microbiota regulate neuronal function and fear extinction learning. *Nature*. 2019;574:543-548
13. Tilghman JM, Ling AY, Turner TN, Sosa MX, Krumm N, Chatterjee S, et al. Molecular genetic anatomy and

- risk profile of hirschsprung' s disease. The New England journal of medicine. 2019;380:1421-1432
14. Villanacci V, Bassotti G, Nascimbeni R, Antonelli E, Cadei M, Fisogni S, et al. Enteric nervous system abnormalities in inflammatory bowel diseases. Neurogastroenterology and motility : the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society. 2008;20:1009-1016
15. Hayakawa Y, Sakitani K, Konishi M, Asfaha S, Niikura R, Tomita H, et al. Nerve growth factor promotes gastric tumorigenesis through aberrant cholinergic signaling. Cancer cell. 2017;31:21-34
16. Rademakers G, Vaes N, Schonkeren S, Koch A, Sharkey KA, Melotte V. The role of enteric neurons in the development and progression of colorectal cancer. Biochimica et biophysica acta. Reviews on cancer. 2017;1868:420-434
17. Demir IE, Friess H, Ceyhan GO. Neural plasticity in pancreatitis and pancreatic cancer. Nature reviews. Gastroenterology & hepatology. 2015;12:649-659
18. Magnon C, Hall SJ, Lin J, Xue X, Gerber L, Freedland SJ, et al. Autonomic nerve development contributes to prostate cancer progression. Science (New York, N.Y.). 2013;341:1236361
19. Vales S, Bacola G, Biraud M, Touvron M, Bessard A, Geraldo F, et al. Tumor cells hijack enteric glia to activate colon cancer stem cells and stimulate tumorigenesis. EBioMedicine. 2019;49:172-188
20. Braak H, Rub U, Gai WP, Del Tredici K. Idiopathic parkinson' s disease: Possible routes by which vulnerable neuronal types may be subject to neuroinvasion by an unknown pathogen. Journal of neural transmission (Vienna, Austria : 1996). 2003;110:517-536
21. Svensson E, Horvath-Puho E, Thomsen RW, Djurhuus JC, Pedersen L, Borghammer P, et al. Vagotomy and subsequent risk of parkinson' s disease. Annals of neurology. 2015;78:522-529
22. Gray MT, Munoz DG, Schlossmacher MG, Gray DA, Woulfe JM. Protective effect of vagotomy suggests source organ for parkinson disease. Annals of neurology. 2015;78:834-835
23. Van Den Berge N, Ferreira N, Gram H, Mikkelsen TW, Alstrup AKO, Casadei N, et al. Evidence for bidirectional and trans-synaptic parasympathetic and sympathetic propagation of alpha-synuclein in rats. Acta neuropathologica. 2019;138:535-550
24. Kim S, Kwon SH, Kam TI, Panicker N, Karuppagounder SS, Lee S, et al. Transneuronal propagation of pathologic alpha-synuclein from the gut to the brain models parkinson' s disease. Neuron. 2019;103:627-641.e627
25. Sampson TR, Debelius JW, Thron T, Janssen S, Shastri GG, Ilhan ZE, et al. Gut microbiota regulate motor deficits and neuroinflammation in a model of parkinson' s disease. Cell. 2016;167:1469-1480.e1412
26. Kaelberer MM, Buchanan KL, Klein ME, Barth BB, Montoya MM, Shen X, et al. A gut-brain neural circuit for nutrient sensory transduction. Science (New York, N.Y.). 2018;361

27. Fournel A, Marlin A, Abot A, Pasquio C, Cirillo C, Cani PD, et al. Glucosensing in the gastrointestinal tract: Impact on glucose metabolism. *American journal of physiology. Gastrointestinal and liver physiology.* 2016;310:G645-658
28. Li Z, Yi CX, Katiraei S, Kooijman S, Zhou E, Chung CK, et al. Butyrate reduces appetite and activates brown adipose tissue via the gut-brain neural circuit. *Gut.* 2018;67:1269-1279
29. Date Y. Ghrelin and the vagus nerve. *Methods in enzymology.* 2012;514:261-269
30. Browning KN, Verheijden S, Boeckxstaens GE. The vagus nerve in appetite regulation, mood, and intestinal inflammation. *Gastroenterology.* 2017;152:730-744
31. Chandrasekharan B, Srinivasan S. Diabetes and the enteric nervous system. *Neurogastroenterology and motility : the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society.* 2007;19:951-960
32. Rubino F, Forgione A, Cummings DE, Vix M, Gnuli D, Mingrone G, et al. The mechanism of diabetes control after gastrointestinal bypass surgery reveals a role of the proximal small intestine in the pathophysiology of type 2 diabetes. *Annals of surgery.* 2006;244:741-749
33. Sjostrom L, Peltonen M, Jacobson P, Ahlin S, Andersson-Assarsson J, Anveden A, et al. Association of bariatric surgery with long-term remission of type 2 diabetes and with microvascular and macrovascular complications. *Jama.* 2014;311:2297-2304