日本スポーツ栄養研究誌　第3巻（2009）

総　説

中枢性胃酸分泌機構：特に視床下部特定部位のニューロンによる統御とその興奮伝播経路

白石 武昌

東海大学 医学部生理科学部門 神経生理学分野

はじめに

私たちは毎日食事によって体内に栄養素を摂取し、特に意識することなく、消化・吸収して、肝臓その他の組織で代謝し、生活のエネルギーとしている。

食物を体内に取り入れるための口腔、食道、胃、小腸（十二指腸、空腸、回腸）、大腸（盲腸、上行・横行・下行・S状結腸）、直腸およびこれらの機能を果たすための唾液腺（耳下・顎下・舌下腺、粘液腺）、膵臓（外分泌部）、肝臓および胆道系などを一括して消化器系 digestive system という［1,2］。

この消化器系の機能は生体に必要な栄養素、無機電解質、水・ビタミンを外界から内部環境に補給することである。これらの物質の吸収は主に小腸粘膜（吸収）上皮細胞で行われる。この吸収機能は摂取した食物を機械的に細分し、種々の部位で分泌された消化液（唾液、胃液、膵液、胆汁、小腸・大腸液）と混和しながら口側から肛門側へと移動する運動機能、また消化酵素およびそれを助ける物質を含む消化液の分泌、さらに高分子物質を加水分解する消化機能により正常に行われて、はじめて円滑に行われる［1,2］。

消化器系の主な部分は口腔から肛門までの曲がりくねった中空の主に平滑筋からなる器官で構成されている。その消化管である食道から直腸までの組織学的構造は管腔の内側から粘膜、粘膜下組織、マイスネル Meissner 神経叢、輪状筋、アウエルバッハ Auerbach 神経叢、縦走筋、漿膜からなる［1,2］。（図1）

この消化器系の分泌と運動機能は消化管壁外に由来する外来神経（交感神経・副交感神経）である自律神経と壁内に存在する内在神経（Auerbach / Meissner 神経叢）と各種消化管ホルモンにより調節されている。消化の過程で重要なことの一つとして、消化は管腔内に分泌される消化酵素によってのみ行われるのでなく、吸収細胞の細胞膜上あるいは細胞内に存在する消化酵素によっても行われる事を指摘しておきたい。栄養素の吸収および電解質の分泌吸収の多くは能動輸送 active transport 系を介して濃度勾配に逆らって行われている。多様な電解質組成の分泌に伴う水分の分泌量は1日7～10 Lにも及ぶ。また、栄養素および電解質の吸収に伴う水分の吸収量も1日9Lにも達するので、嘔吐や下痢によって内部環境に異常をきたしやすい。特にスポーツ栄養学の観点からも運動時や安静時での水分補給の生理学的意義が重要であることはいうまでもない。

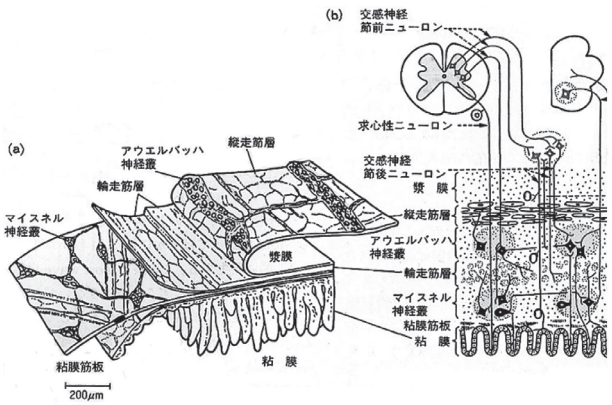

図1　消化管壁の組織学的構造と模式図［1］

これらの消化・吸収機能の内、ここでは「胃液分泌機能」、特に「中枢性胃酸分泌調節機能」について概説する。

胃は胃体部、噴門部と幽門部に大別し、それぞれ噴門腺、胃底腺、幽門腺の3種の分泌腺がある。胃底腺は粘膜（上皮）細胞、アルカリ性粘液を分泌する副（粘液）細胞 mucus cell、塩酸（胃酸 gastric acid）を分泌し、酸分泌細胞 oxyntic cell ともいわれる壁（旁）細胞 parietal cell、ペプシノーゲンを分泌する主細胞 chief cell およびガストリンやヒスタミンなど各種内分泌細胞から構成されている。胃液 gastric juice 成分の内、生理的に重要なのは内因子、ペプシンおよび粘液、胃酸である。

胃酸の主な機能は、胃液中のペプシノーゲンをペプシンに変換すること。その際、至適 pH 2 でペプシン活性を亢進する。タンパク質を変性しペプシンの作用を促進させる。また、十二指腸内に至った胃酸は、十二指腸粘膜内分泌細胞に作用しセクレチンを分泌させる。セクレチンは膵の導管細胞に作用し Na^+, HCO_3^- 液の分泌を促進、膵の消化酵素活性を亢進する。従って、胃酸分泌は膵の消化機能亢進する上でも重要な役割を担っているわけである。一般的には、胃酸分泌は酸分泌促進作用と抑制作用の両者のバランスによってそれが調節されている、といって良い。病態生理学的には胃潰瘍発現は、ピロリ菌

Helicobacter pylori が胃潰瘍や胃癌の発症原因であることはいうまでもない。しかし、「胃酸分泌機序」を考えるとき、酸分泌を攻撃因子、粘液分泌を防御因子とするとそのバランスの均衡の破綻が潰瘍発生と考えると、現在でも理解しやすい。

この胃酸分泌はどのような機序に依って調節されているのであろうか。図２では、大きく分けて酸分泌を二分している（点線枠外と枠内）。前者は、視覚や味覚、嗅覚、聴覚を介し、過去に摂食経験のあった食物あるいは食事の想起によって、直接大脳皮質のそれぞれの支配領域の細胞群を興奮させる。また、早朝空腹時や摂食と摂食の時間間隔が長くなる、あるいは何らかの要因によって欠食したなどにより、血中ブドウ糖濃度の低下（低血糖 hypoglycemia）によって、視床下部の特定領域の酸分泌促進に関与するニューロン群が興奮し、抑制性の細胞群は活動を減弱あるいは停止（後述）する。この大脳皮質からのインパルスと視床下部からのインパルスは共に延髄の迷走神経背側核にある細胞群にその興奮を伝達する。その興奮は、第Ｘ脳神経である迷走神経 N.Vagus の神経伝達物質アセチールコリン acetylcholine、ACh を介して胃に至る。

胃では前述の通り胃底部の胃底腺細胞（主細胞・壁（旁）細胞・副（粘液）細胞）、特に酸分泌細胞である壁（旁）細胞にはヒスタミンやガストリンの受容体が存在し、ヒスタミンの場合はH_2-receptors（受容体）、これらは塩酸、ペプシノーゲン、塩酸によって活性化されたペプシンや粘液が混然一体となり１日約 1,500 ～2,000ml 程、胃液 gastric juice として分泌される（図2　点線枠内）。

従って、以上のことは、「迷走神経」を基準に胃酸分泌機序を次のごとく分類することが出来る。 ① 迷走神経切断 vagotomy によって消失する分泌 →「中枢性胃酸分泌」と② 迷走神経切断後も残存する分泌 →「末梢性胃酸分泌」である。

ここでは、前者の中枢性胃酸分泌調節機序がどのような実験やどのような新しい事実に基づいて確立されたか、特に中枢神経系の関与、中でも間脳視床下部の特定ニューロンの機能やその興奮の伝達経路などについて、私たちの知見を中心に解説する。

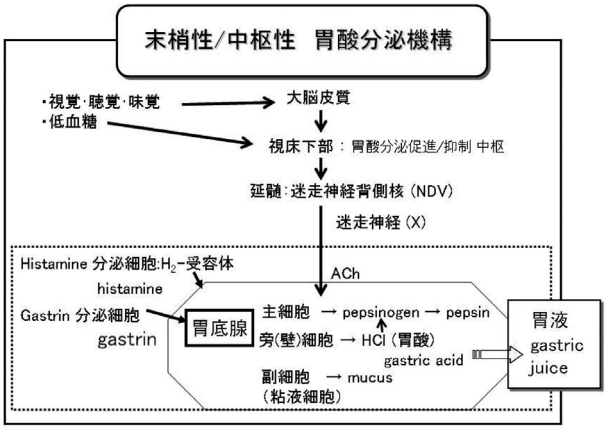

図2　胃酸分泌機構

胃酸分泌の測定

胃酸分泌の測定の測定方法は様々の方法があるが、ここではラット（Wistar-SPF、体重250-450g）の急性実験の方法を紹介する。筋注でウレタン・クロラロース urethane-chloralose 麻酔を行い、胃洗浄の後、体温（直腸温）を37℃に保った。手術は外径 2.5mm、長さ 11mm の ポリエチレン・チューブ polyethylene tube を気管に挿入し、気道を確保し、外径 1mm のものを頸静脈に挿入、静脈を確保した。胃灌流液導入のため食道部および十二指腸部へチューブを装着した。胃灌流液はクエン酸ーリン酸緩衝液で、pH7.1-7.3 に調整した。潅流は手術台より上方約1m から毎分 2ml の速度で流下し、胃灌流液の pH をガラス電極により連続的に測定し、これを連続記録した（図３参照）［3］。

Insulinの胃酸分泌作用と迷走神経支配［3］

Insulin 20,40,80U（ユニット）/kg の公比※1 ２で増減する３用量を皮下注射（s.c.※2）し、胃酸分泌を測定した６例について検討した。 結果は insulin の酸分泌作用は用量ー反応依存性で、最小自乗法で得られた直線は y=54.4x+64.5 で、その直線回帰は極めて有意であった（p<0.001）。その一例を図示した（図4）。

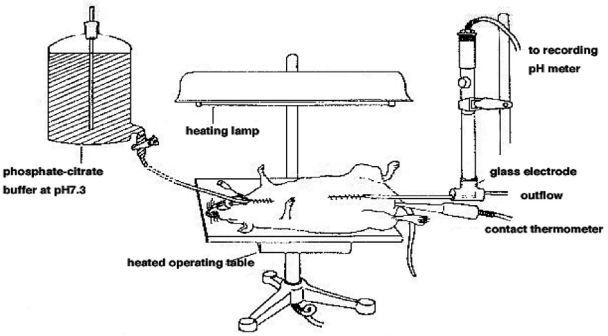

図３　ラットの連続的胃酸分泌測定［3］

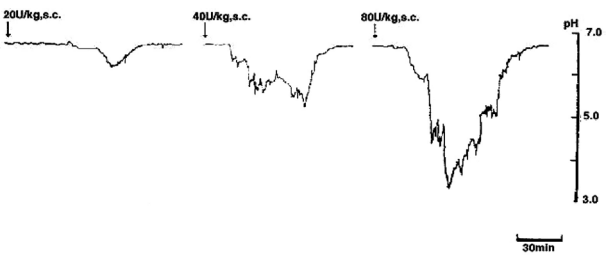

図４　Insulin（皮下注、s.c.）による胃酸分泌（胃灌流液の pH の低下）の例（ラット、240g）［3］

※１　等比数列（または幾何数列、geometric progression, geometric sequence）は、数列で、隣り合う二項の比が項番号によらず一定であるようなものである。その比のことを公比（common ratio）といい、記号 r で表す。つまり、この場合、20，40、80‥で公比 2 である。

※２　皮下注射　subcutaneous

この insulin による胃酸分泌は如何なる機序で発現するのかを検討してみた。今までの実験同様、胃洗浄の後、insulin 80U/kg（s.c.）投与後、尾静脈の glucose 濃度（血糖値）を、30,60,90,120,150,180,210,240分ごとに測定した（n=8）。また、生理的食塩水投与の対照群（n=5）では 60 分置きに 5 回血糖値を測定した（図5）。Insulin 投与後の血糖値の経時的変化をみると、投与 30 分後までは血糖値には大きな変化は認められなく、60 分後に軽度の低下が認められた（約 100mg/dl → 80mg/dl）。その後、血糖値は 180 分まで急速に低下を続け（約 80mg/dl → 23mg/dl）、180 分以降も極度に低い値が維持された（低血糖症 hypoglycemia）。Insulin 80U/kg（s.c.）投与から酸分泌までの潜時は 51.0 ± 16.6 分、ピーク時間は 108.5 ± 24.7 分、その持続時間は 198.0 ± 39.7 分であった。図5には insulin 80U/kg（s.c.）投与後の血糖値と胃酸分泌の経時的変化を理解するために、典型的胃酸分泌様式（胃灌流液の pH の変化）と血糖値（●点；n=8）並びに生食投与の対照群（○点：n=5）を併記した。

胃酸分泌と血糖値の低下の関係は、両者の潜時はほぼ等しいが、胃酸分泌は血糖低下よりもかなり早く（約 90 分）にピークに達する。また、血糖値の低下がなお急激に進行しているにもかかわらず、胃酸分泌は急速に回復し始め、血糖値が著しく低い値を維持している時に胃酸の分泌は停止する、という興味ある事実に遭遇した。

この減少の意義は、現時点では、酸分泌を発動する機序の機能停止、あるいは適応・疲労、そして「抑制機構」の存在の関与が示唆される。この興味ある現象については後述する。

次に、迷走神経切断の影響をみてみよう。迷走神経切断は両側で、多くは頸部で、一部は横隔膜下で行った。図6は、ブドウ糖の細胞内取り込みが阻止されるためブドウ糖利用が阻害され低血糖となる insulin と、機能的細胞内ブドウ糖欠乏 cytoglucopenia にすることが出来、結果的に insulin 効果と同じとなる 2-deoxy-D-glucose（2-DG）の迷走神経切断前後の胃酸分泌作用に対する影響を示している。図左側は insulin、右側は 2-DG 投与の例で、左右とも上段は切断前（intact）、下段は迷走神経切断後の酸分泌を示している。Insulin、2-DG の両者共に迷走神経切断後、胃酸分泌は完全に消失した。つまり、今まで述べてきた低血糖などに由来する「胃酸分泌」は迷走神経経由で胃の酸分泌細胞を活性化させて酸分泌していることがわかった。従って、これにより、「中枢性胃酸分泌」と迷走神経切断後も酸分泌機能が残存する「末梢性胃酸分泌」とに分けることが出来た。

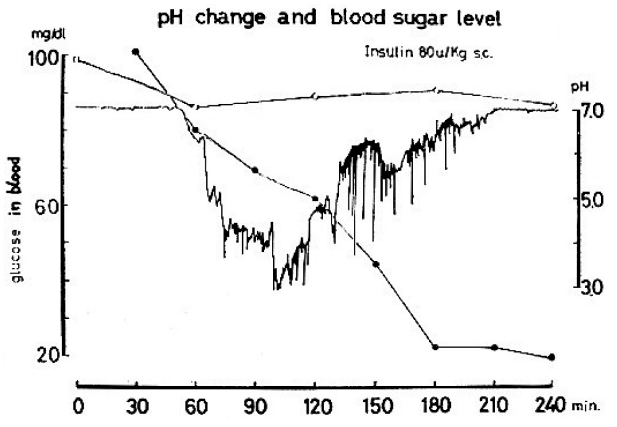

図5　Insulin 80U/kg（s.c.）投与による血糖値と胃酸分泌の経時的変化［3］

「中枢性胃酸分泌」と「末梢性胃酸分泌」を少し詳しく観察した成績を元に図にまとめてみた（図7）。

図の左は、末梢性胃酸分泌賦活剤（CPN と表示）の静脈内注射（10μg.,i.v.※3）で認められる胃酸分泌を示す。この CPN による酸分泌は、そのピークと思われる頃のアセチールコリン作動性神経である副交感神経節後線維の遮断剤アトロピン（atrop.1.0mg.,i.v.）の静注で、速やかに灌流液の pH が 6 付近から一気に 7 付近まで上昇している。つまり完全に酸分泌は停止した、ということである。従って、この CPN による胃酸分泌は、アセチールコリン作動性神経を介した酸分泌であった、といえる。因みに、点線ではアトロピン投与しない場合の CPN の酸分泌を示している。次に、充分基線が安定した（酸分泌していない）頃、前述の 2-DG（100mg/kg, i.v.）により、約 20-30 分程の潜時を伴う極めて大きな酸分泌が発現する。この酸分泌が充分安定し、そのピークにブドウ糖（Gluc. 10mg/kg,i.v.）投与により、急速な酸分泌の抑制が認められる。このことは、従って、2-DG に依る胃酸分泌の発現は細胞内のブドウ糖欠乏に起因するということが理解できた。またこ

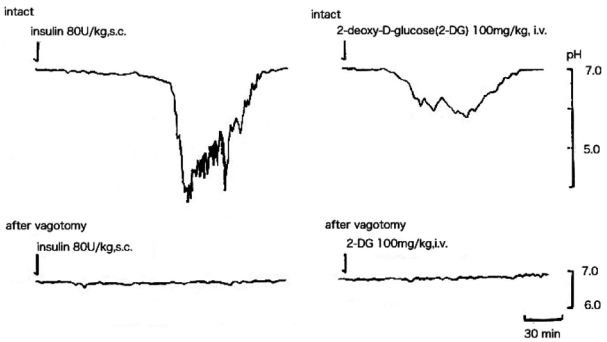

図6　Insulin と 2-DG の胃酸分泌に対する迷走神経切断効果［3］

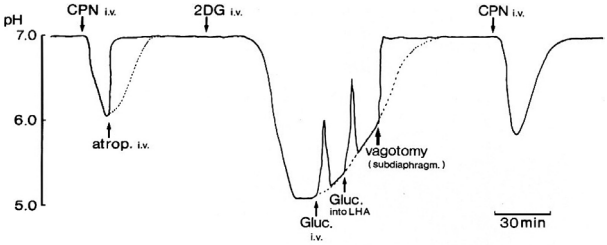

図7　末梢性胃酸分泌と迷走神経切断により消失する中枢性胃酸分泌［6,7］

※3　静脈注射　intravenous

の酸分泌は後述の視床下部の特定領域へのブドウ糖の微量投与（Gluc.10μM（1μg/μl）into LHA）によっても明らかに抑制効果を認めることが出来たことからも 2-DG の酸分泌作用が細胞内ブドウ糖欠乏 cytoglucopenia、換言すると、insulin と同様（機能的）低血糖 hypoglycemia 状態に起因する酸分泌である。

その後、横隔膜下で、両側の迷走神経を切断（subdiaphragmatic vagotomy）により、この酸分泌は完全に消失した。しかしながら、CPN の酸分泌、つまり末梢性の酸分泌機構は迷走神経切断後もその機能を完全に維持していたことを、その後の CPN 投与の依って確認することが出来た（図右側）。以上のことなどから、「末梢性胃酸分泌」と「中枢性胃酸分泌」を明らかに区分することが出来たわけである。では、その「中枢性胃酸分泌」を統御している部位は何処なのであろうか。

「中枢性胃酸分泌」の場所を探る

表記の目的のため「中枢離断実験」を行った。麻酔下、頭部を正中線で切皮、筋層を骨膜剥離子で剥離の後、歯科用ドリルで小孔（0.5mm）を穿け、破骨鉗子で頭蓋骨を除き、眼科用鋏で脳膜を切り出し脳を露出し、電気メスにより脳を種々のレベルで切断したラットに切断後、約2時間経過の後、insulin（80U/kg, s.c.）および 2-DG（100mg/kg, i.v.）を投与し、胃酸分泌と中枢断位との関係を検討した。図8にその結果を総括的に示した。視交叉より約1.5mm 尾方で脳幹にほぼ垂直に切断した例（I）では、視床

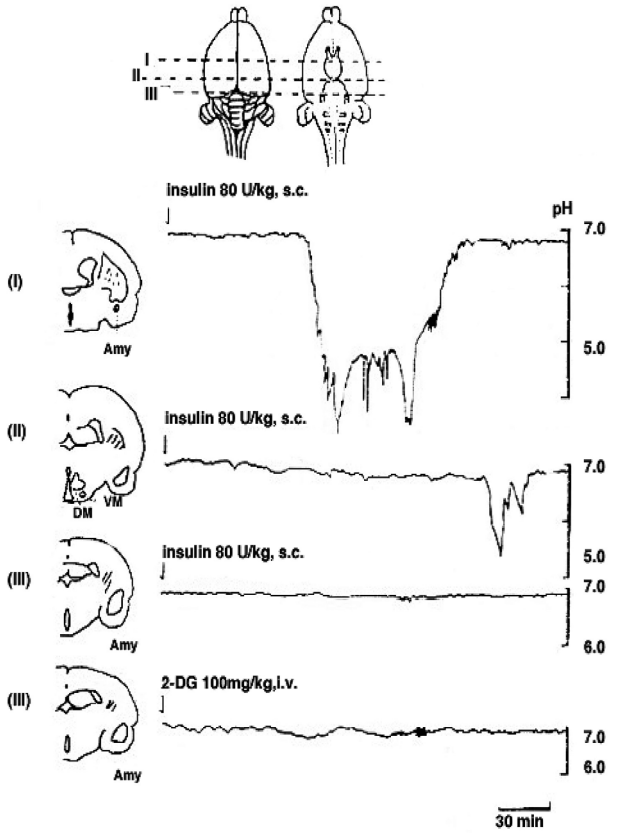

図8　Insulin や 2-DG による胃酸分泌は脳の種々のレベルでの切断で消失する［3］

および視床下部の前部に多少破壊が及んでいたにもかかわらず、insulin による胃酸分泌は潜時、分泌量ともに無処置ラットに比し、殆ど変化なかった。さらに尾方で切断、漏斗の高さで切断された例（II）では、視床下部、特に問題となると思われる腹内側核（VMH）の過半が破壊された場合、insulin の胃酸分泌の潜時の著明な延長（185分）があり、酸分泌量 acid-output も極めて小さかった。さらに尾方、中脳四丘体上丘の上縁と大脳脚を結ぶ面で切断された例（III）では insulin、2-DG 共に胃酸分泌は完全に消失した。従って、迷走神経の起始部である延髄迷走神経核は「酸分泌」の起動（drive，trigger）には直接関与していないことが判明した（図 8）。

このように先の迷走神経切断実験、そしてこの中枢断位実験あるいはアトロピン投与などの実験から、血糖低下に反応する細胞 / ニューロン群は視床下部に存在し、延髄の迷走神経背側核へと興奮を伝え、胃底腺・壁（旁）細胞の分泌を促進するシステムが機能していることが示された。また、視床下部外側野（LHA）の刺激で胃酸分泌促進し、VMH の刺激で酸分泌が抑制されること、これらの作用は迷走神経切断によって消失する。

視床下部の低血糖により反応して胃酸分泌を惹起する細胞の存在が推定されたので、これを「glucose sensing cell（gastric type）」と命名することにした。この細胞を gastric type としたのは、胃酸分泌のみならずペプシン pepsin 分泌や胃壁筋の収縮を伴うこと。また、後述する摂食調節に関与する「ブドウ糖感受性ニューロン glucose sensitive neuron ; GSNs」や「ブドウ糖受容性ニューロン glucose receptive neuron ; GRNs」と区別することにしたからである［11］。

次に、この中枢性胃酸分泌機構に重要な役割を果たしている glucose sensing cell（gastric type）の存在部位とその意義、その興奮の伝導路などについての興味ある知見を紹介する。

「glucose sensing cell（gastric type）」について

摂食中枢でもある視床下部外側野（LHA）内に存在するニューロンの中で、細胞内ブドウ糖欠乏に陥るような 2-DG の電気泳動的投与によりその興奮性が亢進する（放電頻度の増加）ニューロンが存在する（後述）。（glucose-sensitive neuron ; GSNs と呼称。一方、2-DG 投与によって興奮性が抑制されたり、あるいは逆に glucose により興奮が増加するニューロンを glucose responsive neuron; GRNs と呼称。）

2－DG 投与により興奮性が増し、それに同時に胃酸分泌を伴った典型的な gastric type の GSN の 1 例を図9に示した。最上段はインパルス、中段がインパルスの放電頻度（pulse/second ; p/s）、下段は pH の変化を示している。

2－DG 50nA（ナノアンペアー）のニューロン膜への投与

により極めて短い潜時で、放電頻度が約 3 倍に増加、それに伴い胃灌流液の pH が急速に約 0.5 程低下し、ニューロンの興奮の変動と殆ど一致した pH（酸分泌）の変化が明らかに認められる。このようなニューロンは視床下部全体では 39 例のラットで 284 個のニューロンで検討したところ、57/284（20.1%）が 2－DG に応答した。一方、LHA 内に限局して検討した結果は、74/408（18.1%、41 匹のラット）が 2－DG に応答、その内 44/74（59.5%）が "gastric type" であった（詳細は文献 [5] 参照）。

前述のごとく、LHA の「特定部位」に存在、と表しているが、特定部位の検出のため Bregma ブレグマ縫合線から後方 1.5-3.5mm、側方 1.8-2.2mm そして頭蓋表面から深さ 7.0-9.5mm の部位で検索してみた。結果は、興味あることに二つの群に集束 clustered していた。① 後方 3.0mm、側方 1.8-2.2mm そして頭蓋表面から深さ 7.6mm と②後方 3.0、深さ 8.5mm の部位であった [5]。

このような gastric type GSN の興奮は如何なる伝導経路を経て、胃底腺の酸分泌細胞（旁細胞）に至るのであろうか。

視床下部から胃までの伝播経路を探る

先の胃酸分泌を統御する視床下部のニューロンの興奮の伝導経路を確認・同定するための実験セットを図 10 に示した [4]。47 例の JCL-SPF Wistar ラット（350-500g）を供試した。動物は urethane-chloralose で麻酔、ガラニン gallamine あるいはクラーレ curare で不動化、気管（T; trachea）より人工呼吸（R;respirator）下で行った。実験は常に脳固定装置に三次元的に固定（e.b.; ear bar）, LHA（L）や迷走神経（V）を電気刺激（St）し、その反応を延髄（M）や迷走神経胃枝（V）で増幅（A; amplifire）, オシロスコープ（CRO; chathode-ray oscilloscope）でモニターし、アドスコープ（a.s.; addscope）、レイトメータ（RM）の解析結果を記録（W; pen-writer）した。併せて、胃酸分泌は胃灌流液（P）を食道（E）経由で胃内潅流し、その pH の変化を pH プローグ（pr）と pH メータ（pH）で測定、同時記録（W）した。全ての刺激、記録は同側で行った。因みにこのような視床下部⇄延髄迷走神経背側核⇄迷走神経胃枝経由⇄胃（底腺）の電気活動や胃酸分泌などの自律機能との同時記録する試みは従来報告されていなかった。

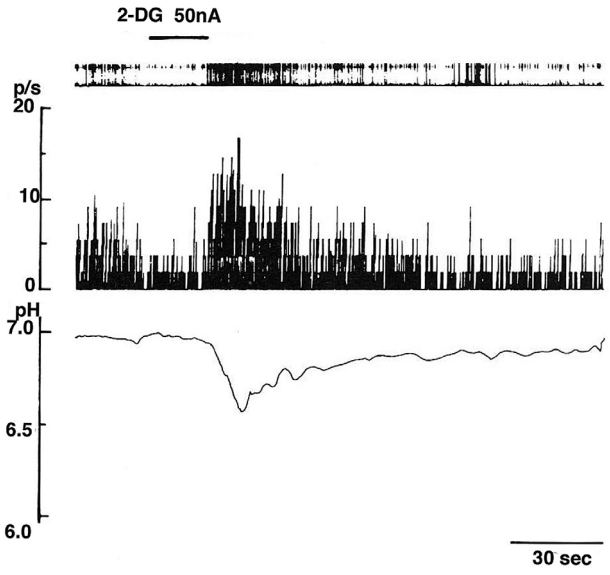

図9　2-DG の投与によって興奮に酸分泌を伴った LHA 内のニューロン [5]

初めて胃酸分泌を統御する視床下部の特定部位を刺激して、その興奮伝導の経由部位であると思われる延髄迷走神経背側核のニューロン活動の変動、そしてそれに伴う支配器官である胃への支配神経である迷走神経胃枝の神経活動の変化、そして胃酸分泌活動を同時記録することに成功した [4]。しかしながら、ある程度予期していたとはいえ、すべての刺激にすべてのニューロン、ユニット（最小二個以上のニューロン群）が応答したわけではなかった。図 11 に LHA 刺激による延髄迷走神経背側核（NDV; 上段 A）と迷走神経胃枝（下段 B）の神経活動が明らかに変化した例を示した。A.a. は NDV ニューロンの自発放電を示している。A.b. は同一ニューロンに於ける LHA 刺激（電圧

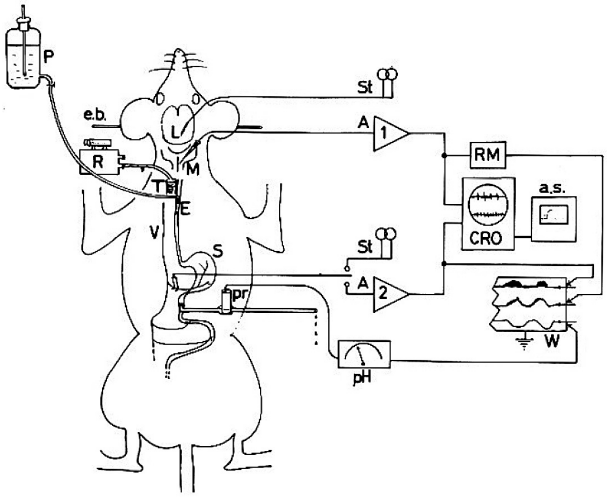

図 10　視床下部の刺激と延髄迷走神経背側核および迷走神経胃枝での反応と胃酸分泌の同時記録実験のセットアップ [4]

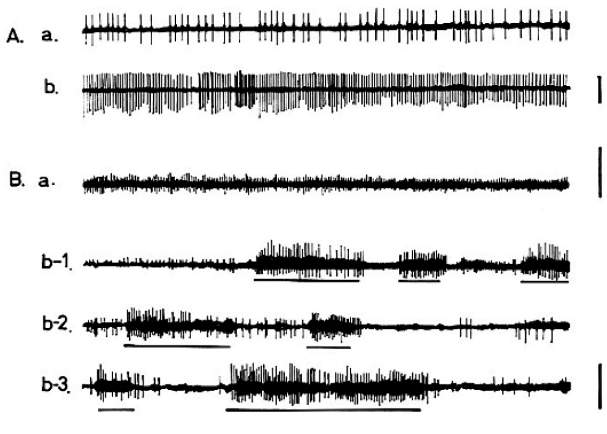

図 11　視床下部刺激により応答した迷走神経背側核ニューロン（A）と迷走神経胃枝（B）の神経活動の変化 [4]

5.0 V、刺激の持続時間 0.1 ミリ秒 msec、頻度 20 Hz、刺激時間 10 sec）終了 5 秒後、著明な発火頻度（discharge frequency）の増加、つまり「興奮の促進」を示している。この LHA 刺激効果（興奮促進）は約 2 分間にも及んだ。図には示していないが、より強い刺激（8.0-10.0V）ではその効果は時に数分にも至った。図下段 B. は迷走神経胃枝の神経活動に対する LHA 刺激効果の一例を示した（B.a. b-1,b-2, b-3. 一本の胃枝からの連続記録）。迷走神経胃枝の自発放電（B.a）に対して不連続的、間欠的 LHA 刺激（0.5-2.0 sec, 5.0V, 0.1msec, 30Hz；under-bar）の効果を示した。上段（A）は NDV への刺激は 10 秒と下段（B）への刺激（0.5-2.0 秒）に比して長いが、しかし他の刺激パラメータはほぼ同一であった。このような条件下で、LHA 刺激により増加した延髄ニューロンの興奮は刺激に対して持続性（phasic, continued）であるのに対して、迷走神経胃枝の興奮増強 LHA 刺激効果は刺激に対して随伴性（tonic, concomitant）であることが注目された。また、NDV の興奮はその放電頻度の増加が著明であるが、活動電位（細胞外記録）の振幅の変化は小さかった。一方、迷走神経胃枝の場合は放電頻度と振幅の両方共に増加し、神経活動の機能的差異を示唆した。

では、LHA と NDV、そしてこの NDV を起始部、つまり NDV に細胞体があり、その軸索（神経線維）の集合体である迷走神経胃枝とのそれぞれの神経線維連絡はどのようなものかを検討してみた。

LHA の単一刺激で得られるそれぞれの誘発電位 evoked potential の潜時（t）と刺激部位と記録部位の距離（d）から伝導速度 conduction velosity（v=d/t）を求めた。LHA → NDV は、潜時が 4.8 ± 0.4 msec（mean ± SD, n=20）、ピーク時間は 10.8 ± 1.3 msec であった。NDV ← 迷走神経胃枝（胃に陥入する直前の末梢端刺激）では、潜時 6.8 ± 1.1 msec（n=14）、ピーク時間は 14.5 ± 2.3 msec. であった。得られた数値から推測されるこれらの連絡する神経線維の伝導速度は 0.8 から 1.5（平均 0.9 ± 0.3）m/sec であった。この伝導速度から視床下部の胃酸分泌を直接統御するニューロンと中継核である延髄迷走神経背側核およびその支配器官である胃への神経線維は神経線維の直径約 0.3-1.3μm、伝導速度約 0.5-2.0m/sec からなる C-線維（別称 VI 群線維）により構成されているという新しい知見が得られた［4］。

次に、LHA 刺激により興奮する NDV ニューロンの内、その興奮に直接起因すると思われる、換言すると胃酸分泌を伴う、"gastric type" の NDV ニューロン（群）を見いだしたので紹介しておこう。

延髄迷走神経背側核ニューロン特性

図 12 には LHA 刺激（30sec, 15-30V, 0.1msec, 30Hz）により誘発された二個の胃酸分泌を伴う NDV ニューロン活動と胃酸分泌の同時記録を示した［4］。上段は、LHA 刺激後約 10 秒より興奮が徐々に始まり、刺激前より数倍にも達している。約 30 秒後、pH の低下（酸分泌）が認められる。その後、ニューロン活動と胃酸分泌の両者とも殆ど同期した変動を持って数分間に亘り、その LHA 刺激効果を維持した典型的 "gastric type" の例である。NDV ニューロンの興奮頻度のピークと pH の最低点（酸分泌のピーク）はほぼ一致していることに注目したい。図 12 下段は NDV ニューロンの興奮は、上段の例とは異なり、LHA 刺激後急激に、一気に亢進した。胃酸分泌は、しかしながら、その潜時は約 60 秒と遅く、しかし、しっかりとした酸分泌認められた。酸分泌を伴う NDV ニューロンの興奮様式に、恐らくは興奮伝導のシナプス回路の違いと思われるが、明らかにそのドライブ様式が異なるニューロン（群）の存在を示した。

一方、図 13 上段に示したニューロン活動は、図 12 上段とやや興奮頻度が低いが、ほぼ同様である。しかしながら、胃酸分泌は変化認められない、つまり "non-gastric type" を示した。図 13 下段では、NDV ニューロンの興奮に対する個々の LHA 刺激効果は明らかであるが、しかしながら、pH の変化は全く認められない、酸分泌には関与しない NDV ニューロンの興奮、つまり "non-gastric type" を示した。この結果を表1にまとめた［4］。以上、合計 274 個の延髄 NDV 内あるいは近傍のニューロンの LHA 刺激に対する影響をまとめる（表）と、274 個の内、186（67.9%）のニューロンは LHA 刺激に対して応答し、残り 88（32.1%）個は反応しなかったニューロンであった。応答した 186 個の内、16（8.6%）が胃酸分泌を伴った "gastric type" であり、残り

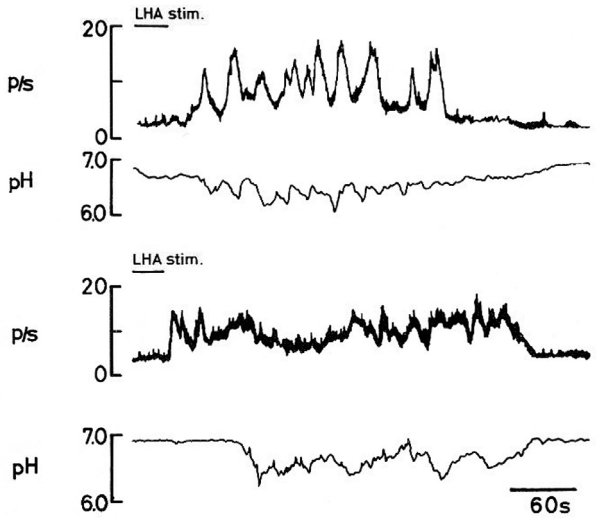

FIG. 5. Simultaneous recordings of NDV neuronal activity and gastric acid secretion after LHA stimulation (30 sec, 20 V, 0.1 msec, 30 Hz). After LHA stimulation, NDV neuronal activity (rate meter plot) increased to several times base-line rate. About 30 sec (top) and 60 sec (bottom) later, gastric acid secretion began to increase (pH decrease). These NDV neurons called 'gastric secretory' neurons.

図 12　LHA 刺激に応答した NDV ニューロン活動に胃酸分泌を伴っていた例［4］

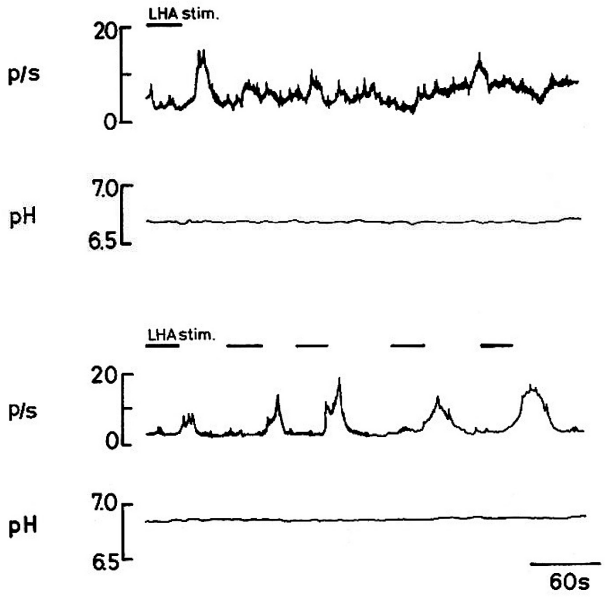

FIG. 6. Two other simultaneous recordings of NDV neuronal activity and gastric acid secretion. Upper: NDV neuronal activity seen to be similar to Fig. 5 (top), but no gastric acid secretion. Lower: this NDV neuron clearly responded to each LHA stimulation, but no gastric acid secretion. These NDV neurons not 'gastric secretory' neurons.

図 13　LHA 刺激に応答した NDV ニューロン活動に胃酸分泌を伴ってなかった例［4］

表 1　LHA 刺激による延髄迷走神経背側核の反応様式（まとめ）［4］

	Numbers		Percentages
No response	88	(88/274)	32.1%
Response to LHA stimulation	186	(186/274)	67.9%
Response with acid secretion	16	(16/186)	8.6%
Response without acid secretion	170		
Total	274	186	

170 個は "non-gastric type" であった。つまり、約 1 割程のニューロンにより、視床下部からの血糖値の低下などによる酸分泌情報を延髄で中継し、下向性迷走神経節前線維を介し、その節後神経線維（所謂「迷走神経」）で化学処理（神経伝達物質アセチールコリン ACh やヒスタミン、ガストリンなどの酸分泌修飾物質の関与）の後、胃壁のアウエルバッハ Auerbach やマイスナー Meissner 神経叢に至り、胃の酸分泌細胞にこの情報を伝え、酸分泌するのである。 何れにせよ、これらの成績は、延髄、特に迷走神経背側核内部、あるいは周辺に「中枢性胃酸分泌機構」に重要な役割を果たすニューロン（群）の密度が高いことを示す成績であった［4］。

視床下部による「中枢性胃酸分泌調節機構」は、ここまでは主に促進系につて述べたが、室傍核（PVN）、腹内側核（VMH）、背内側核（DMH）からの LHA への線維連絡があること等、主にこれらは抑制系に関与する視床下部の諸核の関与がある。この他、標的器官である胃から上向性（求心性）迷走神経を経由して、延髄の最後野（AP）や孤束核（NTS）からの胃内情報も抑制系 / 促進系に深く関与、機能している。このように、「中枢性胃酸分泌調節機構」はかなり複雑ではある。今まで得られたこれらの所見を参考に図示（14）してみた［7］。尚、冒頭で触れた insulin による低血糖や 2-DG 投与による機能的細胞内ブドウ糖欠乏状態に起因する胃酸分泌が、低血糖状態が持続しているにも関わらず、酸分泌が停止する。この現象には視床下部諸核の内、酸分泌亢進・促進機序に対して常に抑制的なインパルスを送る室傍核（PVN）、腹内側核（VMH）、背内側核（DMH）から LHA への関与により発現されるのであろうと示唆される。

このように、胃酸分泌のような複雑な自律機能が、視床下部を中心とする高次調節機能によって、極めて綿密に、精確に、緻密に、統御されていることの一端を紹介した。このように視床下部のニューロンレベルでの生体機能調節機構は、胃酸分泌が摂食調節作用の一部であることから、その詳細は別の機会に譲るが、「摂食調節機構」血中のブドウ糖濃度の変化に応ずる細胞 / ニューロン（群）の存在とその機能の一部を最後に紹介しておく。

ブドウ糖濃度に依存して興奮するニューロン

視床下部外側野（Lateral Hypothalamic Area; LHA）が摂食（空腹）中枢 feeding center、また視床下部腹内側核（Ventromedial Hypothalamus Nucleus; VMH）が満腹（飽満）中枢 satiety center として確立された。しかも、これらは部位的、機能的には一方が興奮すると、他方が抑制するという（reciprocal）であるのみならず、極めて合目的なニューロン（群）によってそれが機能している。すなわち、ブドウ糖や遊離脂肪酸、ホルモン、種々の代謝産物などとその濃度変化に反応する各種の化学感受性・受容性細胞の存在である。これらは末梢・中枢内の代謝産物を始めとする種々の化学物質の濃度変化を検知・感受し興奮活動し、それらを神経回路内に於いて情報処理することに

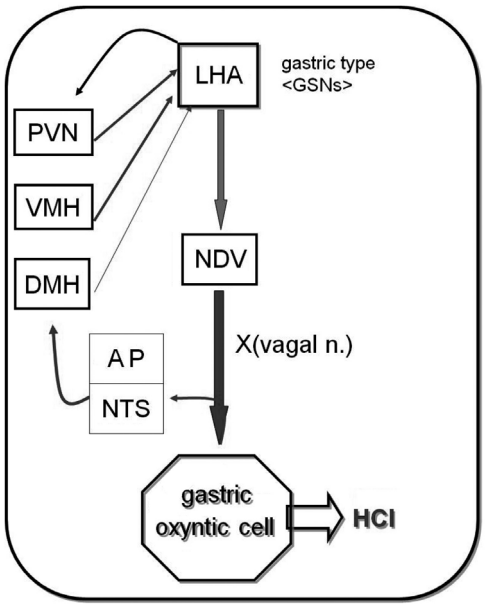

図 14　中枢性胃酸分泌機構における促進系と抑制系

より、満腹や空腹を感じ摂食行動を統御している。殊に、血中並びに細胞内ブドウ糖濃度変化に応答する二種類のニューロンの役割は大きい。

即ち、当初 LHA で見いだされたブドウ糖感受性細胞（glucose sensitive neurons, GSNs）は細胞内外のブドウ糖濃度低下を感受し、LHA のニューロン活動を修飾し、食欲の誘起や摂食行動の発現に深く関わっている。LHA 内ニューロンの約 20 ー25%が GSNs である。この GSNs はLHAのみならず視床下部の室旁核の小細胞群（p-PVN）、背内側核（DMN）にも、また扁桃体皮質内側核（cm-AM）、延髄の孤束核あるいは最後野にも存在しそれぞれ固有の機能を司っている。一方、満腹中枢 VMH 内の約 1/3 の細胞はブドウ糖濃度の上昇により脱分極を起こし興奮する樹状突起の多い、細胞体も大きいブドウ糖受容性細胞（glucose receptive neurons, glucoreceptor neurons, GRNs）である。この GRNs は DMH、PVN や孤束核、最後野でも存在が確認されている。ラットの LHA 内の GSN と VMH 内の GRN にブドウ糖やブドウ糖の代謝阻害剤である 2-ＤＧを微小電気泳動的に細胞膜に直接投与し、その結果個々の自発放電頻度の変化、即ち興奮性が変わる例を図 15 に示した［11］。

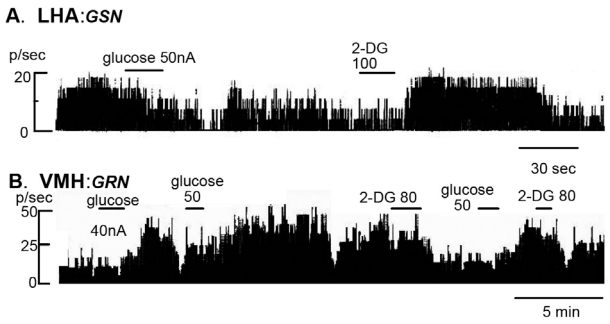

図 15　ブドウ糖濃度変化に応答する2種類のニューロン

A. 視床下部摂食中枢 LHA 内のブドウ糖感受精細胞（glucose sensitive neuron, GSN） B. 視床下部満腹中枢 VMH 内のブドウ糖受容性細胞（glucoreceptor neuron, GRN）。縦軸：パルス / 秒，横軸：時間。放電頻度を示すレイトメータ上のバーは微小電気泳動的投与を示す。

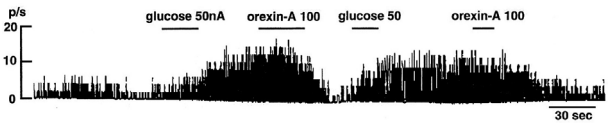

図 16　VMH GRN に対する orexin-A の抑制作用［9］

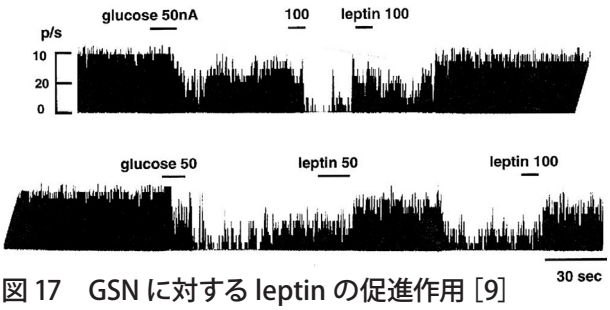

図 17　GSN に対する leptin の促進作用［9］

これらのニューロン群は興味あることに、摂食調節に深く関わっているレプチン leptin やオレキシン orexin の存在や、その濃度変化にも反応し、摂食調節に深く関わっているのである［8-10］。その実験で得られた例を示す（図 16,17）。 図 16 は満腹中枢として知られている視床下部腹内側核（VMH）に存在する細胞内外ブドウ糖濃度の上昇（増加）によって興奮性が亢進するニューロン（GRN）活動に対して摂食促進作用を持つ orexin-A は明らかな抑制作用を示した例である。図 17 は視床下部室傍核小細胞のブドウ糖投与によってニューロン活動が抑制されるブドウ糖感受性細胞（GSN）に対する食欲抑制作用を持つレプチン leptin は促進作用を示した。これらのオレキシンやレプチンなどの内在性摂食調節物質が関わる「視床下部性摂食調節機構」［9,10］については、別の機会に譲る。

まとめ

以上、消化吸収における胃酸分泌の役割、末梢性胃酸分泌と中枢性胃酸分泌、特に中枢性胃酸分泌調節機序がどのような実験やどのような新しい事実に基づいて確立されたのか。特に中枢神経系の関与、中でも間脳視床下部の特定部位の特定ニューロンの機能やその興奮の伝達経路などについて、私たちの知見を中心に解説した。

＜参考文献＞

［**1**］本郷利憲、廣重 力、豊田順一、熊田 衛 . 編集、標準生理学（第 3 版）. 東京 : 医学書院 ; 1993. pp. 593-654

［**2**］中野昭一、白石武昌、栗原 敏 . 学生のための生理学 . 東京 : 医学書院 ; 1998. pp. 65-95.

［**3**］白石武昌 . Glucose-sensing cell (gastric type) に関する研究 . 日本生理誌 . 1970; 32(4): 203-218.

［**4**］Shiraishi T. Effects of lateral hypothalamic stimulation on medulla oblongata and gastric vagal neural responses. Brain Res. Bull. 1980; 5(3): 245-250.

［**5**］Shiraishi T, Simpson A. Lateral hypothalamus neuron responses to electro-osmotic 2-deoxy-D-glucose.Brain Res. Bull. 1982; 8(6): 645-651.

［**6**］Shiraishi T, Kawashima M, Oomura Y. Endogenous sugar acid control of hypothalamic neuron activity and gastric acid secretion in rats. Brain Res. Bull. 1985; 14(5): 431-438

［**7**］Shiraishi,T. Hypothalamic control of gastric acid secretion. Brain Res. Bull. 1988; 20(6): 791-797

［**8**］Shiraishi T, Sasaki K, Niijima A, Oomura Y. Leptin effects on feeding related hypothalamic and peripheral neuronal activities in normal and obese rats. Nutrition 1999; 15:576-579

［**9**］Shiraishi T, Oomura Y, Sasaki K, Wayner MJ. Effects of leptin and orexin-A on food intake and feeding related hypothalamic neurons. Physiol Behav 2000; 71:251-261.

［**10**］白石武昌 視床下部ニューロペプチドと肥満. CLINICAL NEUROSCIENCE 2001;19(10): 1169(87)-1171(89)

［**11**］白石武昌 摂食の生体調節系；グルコース感受性ニューロンの機能解析 日本臨牀 肥満症 - 生理活性物質と肥満の臨床 - 2003;61(増刊号 6（通巻 825）pp.41-46