

胃粘膜における粘液物質の組織化学的分類と機能

鈴木 一 憲

岡山大学歯学部口腔解剖学第一講座

はじめに

糖蛋白質からなる胃の粘液物質は胃粘膜の防御機構の主体として Hollander (1954)¹⁾以来多くの研究者が研究を重ね、今日ではその機能的役割に付いても多くの成書で論じられている²⁾。またヒト⁴⁾やブタ⁵⁾では胃の粘液物質のおもな化学構造もおおよそ明らかにされてきている。しかしながらこれらの研究の重要な一翼を担った組織化学的研究法により分類される粘液物質の種類と機能的役割の関係に付いては今日においても未だ明確にされていない。

そこで本稿ではこれまで比較的良く知られているヒトやネズミに加えてそれ以外の動物の胃の粘液物質の比較結果と、胃の粘液物質以外の糖蛋白質の機能から胃の粘液物質の機能に付いて考えてみたい。

1. 粘液物質の組織化学的分類

糖蛋白質はその糖鎖の荷電状態から組織化学的に大きく中性粘液物質と酸性粘液物質とに分けられる。さらに後者は末端糖残基にシアル酸を持つシアロムチンと糖鎖中に硫酸基を持つスルフォムチンとに分けられる⁶⁾。中性粘液物質は糖鎖の近接水酸基を過ヨウ素酸でアルデヒド化し、シッフ試

表1 粘液の組織化学的分類

	中 性 粘液物質	酸性粘液物質	
		シアロムチン	スルフォムチン
AB-PAS			
AB	陰 性	青 色	青 色
PAS	赤紫色	陰 性	陰 性
HID-AB			
HID	陰 性	陰 性	黒紫色
AB	陰 性	青 色	陰 性

薬で赤紫色に染色する PAS 反応で確認される。一方酸性粘液物質は荷電状態により染色することができ、pH2.5に調整したアルシアンブルー (AB) ではこの pH で解離している糖鎖のカルボキシル基と硫酸基が青色に染まる。酸性粘液物質の検出にはこのほかトルイジンブルーによるメタクロマジーや低鉄ジアミン染色 (LID) などが用いられている。また pH1.0に調整した AB ではこの pH で解離している硫酸基のみが染められる。今日では硫酸基の検出には高鉄ジアミン染色 (HID) が良く用いられている。

これらの染色法を組み合わせて用いることにより3種類の粘液物質を染め分けることが可能である。すなわち AB (pH2.5)-PAS⁷⁾では酸性粘液物質が青色、中性粘液物質が赤紫色に識別され、HID-AB (pH2.5)⁸⁾では硫酸基を持つスルフォムチンが黒紫色に、カルボキシル基を持つシアロムチンが青色に染まる。この二つの重染色法を連続接片で行なうことにより3種類の粘液物質の識別が可能である (表1)。

以上のような染色性にもとづく組織化学的研究法の他に、糖鎖の末端糖残基とレクチンの特異結合を利用した研究法が今日では進歩しており、特にコンカナバリン A パラドックス染色法は消化管の病理組織化学に良く用いられている。またシアル酸に特異的なカプトガニレクチンとノイラミナーゼ消化の併用はシアロムチンの検出法としては極めて信頼性が高いが、これらについては本稿では触れない。

2. 粘液物質の分布の違い

胃粘膜には表面上皮細胞、噴門腺細胞、胃底腺副細胞、幽門腺細胞の4種の粘液分泌細胞が存在する。これらの細胞内に含まれる粘液物質は細胞や動物の種類によって異なることが知られている。

ヒトでは細胞による違いは少なく、胃底腺の一部にシアロムチンがみられるものの他の大部分の細胞は中性粘液物質のみがみられる⁸⁾。実験動物として良く用いられるラットでも中性粘液物質が一番多くみられるが噴門腺粘膜ではシアロムチンが、胃底腺の副細胞ではスルフォムチンも多くみられる⁸⁾。

この様な粘液物質の分布の違いにどのような意味があるのだろうか。Suganuma et al.⁹⁾は広範な脊椎動物での比較により副細胞の粘液物質組成は系統発生と関係すると考え、同時に哺乳動物の副細胞にはシアロムチンは見られないと報告している。しかしながら、ブタ¹⁰⁾、ラット⁶⁾⁸⁾¹¹⁾、オオギャラゴやヨザル¹²⁾やウシ、ヒツジ、カバ¹³⁾でも副細胞にシアロムチンの存在が証明されている。このことからすると粘液物質組成と系統発生の関係には疑問があると考えられる。

Burk¹⁴⁾は哺乳動物の幽門腺の粘液物質組成は食性と関係が深く、肉食性の動物では中性粘液物質が多く、草食性の動物では酸性粘液物質が多いことを示した。しかし11種の哺乳動物の消化管粘膜について調べたSheahanとJervis⁸⁾は食性との関係が見られないと報告している。著者は、これまで17種の霊長類の胃粘膜に付いて調べ粘液物質の組成が食性と関係することを報告している¹²⁾。これらの比較では、昆虫と果実をおもに食べるサルでは中性粘液物質が多く、草食性の強い雑食性のもは中性粘液物質に加えてシアロムチンが多く、前胃を持った葉食性のサルではスルフォムチンが多く見られることが判った。また草食性が草食性の強い雑食性である有蹄動物に付いての組織化学的結果¹³⁾からは、これらの動物に酸性粘液物質が多く見られ、粘液物質組成が食性と関係することを強く支持するものと考えられる。

これまで粘液物質と食性の関係が明確にならなかった原因としては目を越えた動物間で比較されたことが上げられるだろう。個別的に言うなら、草食性実験動物として良く用いられているウサギやハムスター、モルモットの胃粘膜には酸性粘液物質が少なく、ほとんど中性粘液物質しか見られないことが上げられる⁸⁾。これらの動物は大腸発酵型であり、しかも糞食をすることが知られている。

さらにウサギはこれまで知られていたほど草食性が強くないとも言われている。詳細についてはウサギ類やゲツ歯類での比較研究の結果を持つしかないが、哺乳類の一般性を保持している（例えば手足の指が5本有ること等）霊長類で得られた結果が哺乳類では基本的なものと考えられる。

3. 粘液物質の機能

生理学的研究においては、胃の粘液物質は食物などの機械的刺激や、ペプシンと塩酸の化学的刺激から胃粘膜を防御すると言われている¹¹⁾¹⁵⁾。また、抗菌・抗ウイルス作用も持つと言われている¹⁶⁾。しかしながら、組織化学的に分類される3種の粘液物質の機能については充分には説明されていない。このことの一因には研究の一番進んでいるヒトでは前述のように酸性粘液物質が少ないのが上げられるだろう。そこで以下に腸管などの粘液物質の糖蛋白質の機能を参考にして、ヒト以外の動物の胃粘液物質の組織化学的結果から胃の粘液物質の機能に付いて整理してみたい（表2）。

1) 機械的刺激に対する防御

腸管では酸性粘液物質の粘性が高いことから消化管内容物による機械的刺激に対して粘膜を防御する機能を持つと考えられている¹⁷⁾。中でもシアロムチンは機械的に傷害を受けた粘膜の細胞内にあるライソゾームからの水解酵素の分泌を抑制して炎症を抑える機能があると言われている。またシアロムチンに比べて粘性のやや低いスルフォムチンは消化管内容物に対して潤滑作用があると言われている¹⁷⁾。さらにスルフォムチンには細胞増殖促進作用があると言われており¹⁸⁾粘膜上皮の修復に関与しているとも考えられる。

表2 胃の粘液物質の機能と組織化学的分類

I. 外部因子に対する機能	
食物に対する機械的防御	酸性粘液物質
粘膜の修復作用	シアロムチン
炎症作用	スルフォムチン
細胞増殖促進作用	酸性粘液物質
食物に対する潤滑剤	特異糖残基
食物の含む有毒物質(レクチン等)に対する防御	酸性粘液物質
微生物に対する防御	酸性粘液物質
水分の吸収	酸性粘液物質
II. 内部因子(塩酸・ペプシン)に対する防御	
	中性粘液物質
	スルフォムチン

これらの機能は胃粘膜においても基本的には同じであろう。草食性の動物に多くみられた酸性粘液物質は硬い植物体に対する機械的防御の役割を果たしていると考えられる。

2) 水分の吸収とその抑制

酸性粘液物質は水分の吸収にも関与しておりスルフォムチンは促進的に、シアロムチンは抑制的に働くと考えられる。このことは腸管の中でも内容物の水分吸収が盛んな遠位部に行くほどスルフォムチンが多く見られることから支持されるであろう。また下痢状の便と水よ多飲が見られる無菌動物では腸内にシアロムチンの増加が知られており¹⁹⁾、このことからシアロムチンが腸粘膜からの水の吸収を阻害していると推察される。

このような機能は胃粘膜でも同様であろう。前胃を持つサルでは前胃粘膜からの水溶性の低級脂肪酸の吸収が知られているが²⁰⁾、この吸収には前胃粘膜に多くみられたスルフォムチンが関与しているかもしれない。

3) 微生物に対する防御

唾液は口腔粘膜にバクテリアが接着したりコロニーを形成したりするのを阻害することが知られている²¹⁾。このことには唾液中に多く存在するシアロムチンが関与していると考えられている。同様に胃においてもシアロムチンは微生物の粘膜に対する接着を阻害しているかも知れない。

一方シアル酸がノイラミニダーゼ(シアリダーゼ)により糖鎖から切り離されるとシアロムチンは粘性を失う。ノイラミニダーゼはインフルエンザウイルスやコレラ・ジフテリア菌から分泌される他、口腔内常在菌にも見られており多くの細菌やウイルスが持っていると言われている。胃ではAllen and Starky²²⁾がブタ胃粘膜におけるバクテリアからのノイラミニダーゼ活性について報告している。ブタの胃では生化学的・組織化学的にノイラミニダーゼ抵抗性を示す多量のスルフォムチンの存在が証明されており^{10,23)}、これらのことから考えるとノイラミニダーゼ分泌微生物が多く存在する環境ではシアロムチンよりもスルフォムチンの方が抗微生物機能が強いかも知れない。セルロース分解菌等の微生物がたくさん棲んでいる前胃を持ったサルの前胃粘膜に見られるスルフォムチ

ンはこれら微生物に対する防御機能も持っているかも知れないが、これらの微生物がノイラミニダーゼを分泌しているかどうかの報告はない。

4) 酸、ペプシンに対する防御

以上のように酸性粘液物質に多くの機能が考えられるのに対して中性粘液物質の機能に関する報告はみられていない。しかしながら多くの動物の胃粘膜、特に胃底腺、幽門腺粘膜で中性粘液物質が優勢に見られていることを考えると中性粘液物質こそが酸、ペプシンに対する防御の主体であろう。このことは酸、ペプシンの機能が強いであろうと考えられる肉食性、昆虫食性でより顕著なことから支持されよう。またスルフォムチンはペプシン活性を阻害することも知られている²⁴⁾が、シアロチンは関与していないと言われている²⁵⁾。

おわりに

ネズミで実験的に作出したストレス性潰瘍では粘液物質の減少がみられ、回復期には粘液物質、特に酸性粘液物質の増加が知られている²⁶⁾。この様に酸性粘液物質に付いてはこれまでも重要性が指摘されながらと機能的な説明は殆ど成されていない。本稿で述べたように酸性粘液物質は極めて多彩に、しかも深く胃粘膜の防御機構に関与していると思われる。しかし本稿における考察はあくまでも胃粘膜以外の粘液物質の機能を参考にして、ヒト以外の動物の組織化学的結果を用いたものである。基本的にはヒトの胃粘膜においても同様であろうが今後の研究の進展を待ちたい。

ヒトの胃粘膜の研究にはこれまでラットやマウスが良く用いられてきたが、これらの実験動物は胃の形態、粘液物質の組成、系統、食性のどれをとってもヒトとはかなり異なっている。アカゲザルやニホンザルは系統的にはヒトに近いが噴門腺の分布や粘液物質の組成では大きな違いがみられる。そう言う点からすると、今日実験動物として開発中のリスザルの胃は粘膜の分布や粘液物質の組成から見てヒトの胃に近く、薬理学的な裏づけが進めばヒトのモデル動物として重要になると考えられる。

胃粘膜の糖蛋白質は本稿で述べたいわゆる粘液物質の他、キャスル内因子といわれる中性糖蛋

白質や血液型物質が存在しており他の組織に比べて極めて多様である。近年、糖質に関する生化学的研究の進歩につれて組織化学的検出法も著しく進展している。これらにより得られた情報から糖蛋白質はこれまで考えていたよりも多くの機能を有しており、細胞間の認識や接着、細胞の分化・成長の統御にも関わっていると言われている。胃粘膜の糖質の研究からこれらの機能の一端がうかがえそうである。

文 献

- 1) Hollander, F.: The two-component mucous barrier. Its activity in protectin the gastrduodenal mucosa against peptic ulceration. *Arch. Intern. Med.*, 93 : 107-120, 1954.
- 2) Allen, A.: Structure and function of gastrointestinal mucous. In: *Physiology of the gastrointestinal tract*, edited by L.R. Johanson, Raven Press, New York, pp.617-639, 1981.
- 3) 浅田修二, 白木正裕, 大柴三郎: 粘液, 胃のサイトプロテクションとその周辺(竹本忠良, 小林絢三編). 医歯薬出版, 東京, pp.27-36, 1986.
- 4) Slomiany, B.L., E. Zdebska and A. Slomiany: Structural characterization of neutral oligosaccharides of human Le^{b+} gastric mucin. *J. Biol. Chem.*, 259 : 2863-2869, 1984.
- 5) Slomiany, B.L. and K. Meyer: Isolation and structural studies of sulfated glycoproteins of hog gastric mucosa. *J. Biol. Chem.*, 247 : 5062-5070, 1972.
- 6) Spicer, S.S.: Diamine methods for differentiating mucosubstances histochemically. *J. Histochem. Cytochem.*, 13 : 211-234, 1965.
- 7) Mowry, R.W.: The special value of methods that color both acidic and vicinal hydroxyl groups in the histochemical study of mucins. With revised directions for the colloidal iron stain, the use of a alcian blue 8 GX, and their combisations with periodic acid-Schiff reaction. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 106 : 402-423, 1963.
- 8) Sheahan, D.G. and H.R. Jervis: Comparative histochemistry of gastrointestinal mucobstances. *Am. J. Anat.*, 146 : 103-132, 1976.
- 9) Saganuma, T., T. Katsuyama, M. Tsukahara, M. Tatematsu, V. Sakakura, and F. Murata: Comparative histochemical study of alimentary tracats with special reference to the mucous neck cells of the stomach. *Am. J. Anat.*, 161 : 219-238, 1981.
- 10) 鈴木一憲, 野口 剛, 永井 廣, 玉手英夫: プタ胃粘膜に関する粘液物質の組織化学. *日畜会報* 57 : 45-51, 1986.
- 11) Wattel, W., J.J. Geuze and D.G. Rooij: Ultrastructural and carbohydrate histochemical studies on the differentiation and renewal of mucous cells in the rat gastric fundus. *Cell Tinn. Res.*, 176 : 445-462, 1977.
- 12) Suzuki, K., H. Nagai, S. Hayama and H. Tamate: Histochemical studies of the gastric mucosubstances in primates. *Anat. Rec.*, (投稿中)
- 13) 鈴木一憲, 永井 廣, 玉手英夫: 有蹄類胃粘膜における粘液物質の組織化学. *日畜会報* 58 : 1017-1023, 1987.
- 14) Burkl, W.: Ultersuchungen uber die Pylorus-und Duodenal-drusen. *Z. Mikrosk. Anat. Forsch.*, 56 : 327-414, 1950.
- 15) Florey, H.W.: The secretion and function of intestinal mucus. *Gastroenterology*, 43 : 326-329, 1962.
- 16) Goldsworthy, N.E. and H. Florey: Some properties of mucous, with special reference to its antibacterial functions. *Br. J. Exp. Path.*, 11 : 192-208, 1930.
- 17) Smith, B. and M. Butler: The autonomic control of colonic mucin seretion in the mouse. *Br. J. Exp. Path.*, 55 : 615-621, 1974.
- 18) Sheahan, D.G., H.R. Jervis, A. Takeuchi and H. Sprinz: The effect of staphylococcal enterotoxin in the epithelial mucosubstances of the small intestine of rhesus monkeys. *Am. J. Path.*, 60 : 1-18, 1970.
- 19) Gordon, H.A.: Intestinal water absorption in young and old, germ-free and conventional rats. *Experientia*, 15 : 215, 1974.
- 20) Moir, R.J.: ruminal digestion and evolution. In: *Handbook of Physiology/Alimentary Canal*. edited by W. Heidel. *Am. Physiol. Sci.*, Washington, D.C., pp.2673-2694, 1968.

- 21) Williams, R.C. and F.J. Gibbons : Inhibition of streptococcal attachment to receptors on human buccal epithelial cells by antigenically similar salivary glycoproteins. *Immunity*, 11 : 711-718, 1975.
- 22) Allen, A. and B.J. Starky : Neuraminidase in pig gastric mucus. *Biochim. Biophys. Acta*, 338 : 364-368, 1974.
- 23) Meyer, K., E.M. Smith and J.W. Palmer : On glycoproteins III. The Polysaccharides from pig gastric mucosa. *J. Biol. Chem.*, 119 : 73-84, 1973.
- 24) Levey, S. and S. Sheinfeld : The inhibition of the proteolytic action of pepsin by sulfate-containing polysacchrides. *Gastroenterology*, 27 : 625-628, 1954.
- 25) Reutter, W., E. Kottgen, C. Bauer and W. Gerok : Biological significance of sialic acids. In : *Sialic acid, chemistry metabolism and function/ (Cell biology monographs)*, edited by R. Schauer, Springer, Wien, New York., pp.263-305, 1982.
- 26) 坂口友次郎, 中村紀夫, 原 伸一, 長尾房大 : 浸水拘束ストレス潰瘍における胃粘膜動態と胃粘膜血流について, *最新医学* 35 : 1130-1132, 1980.