

## 新生児期・乳飲期・離乳期における腸の吸収機構

### Absorptive Systems of the Intestine in Neonatal, Suckling and Weaning Period

藤田 守<sup>a, b</sup>, 馬場 良子<sup>c</sup>, 熊谷 奈々<sup>a</sup>

Mamoru Fujita, Ryoko Baba and Nana Kumagai

<sup>a</sup> 中村学園大学

<sup>b</sup> 中村学園大学大学院栄養科学研究科

<sup>c</sup> 産業医科大学医学部第2解剖学

**要 旨** 消化管, 特に腸粘膜上皮の吸収上皮細胞は栄養素の消化と吸収に関して重要な役割を演じているが, 哺乳動物においては, 出生と離乳というタイミングで消化管の構造と消化吸収機構がダイナミックな変化を遂げる. 乳飲期の腸吸収上皮細胞は成熟期とは異なり, 部位によって機能的だけでなく, 形態的にも分化しており, 通常, 離乳後には存在しない頂部細胞膜ドメインからの高分子物質の吸収機構 (エンドサイトーシス) とそれらに関与するエンドゾームのネットワークが発達する. それらは電子顕微鏡や生物試料作製法の進歩によって初めて観察が可能となった構造であり, 最近では多様な手法を用いたアプローチも可能となってきた. 本稿では, 出生直後から離乳に至る過程で生じる腸の形態および消化吸収機構の変化, 特に吸収上皮細胞のエンドサイトーシスとそれに関与するエンドゾームのネットワークの変化について, 我々のこれまでの成果も含めて概説する.

キーワード: 腸, 吸収上皮細胞, エンドサイトーシス, トランスサイトーシス, エンドゾームネットワーク

#### 1. はじめに

ヒトをはじめとする多くの生物は, 生命活動の維持と将来の生命活動のために, 外界から調節的に食物を摂取し, 腸の上皮から生体内に栄養素を取り入れ, それを利用している. 哺乳動物においては, 出生を境に栄養補給系が経胎盤から経腸へと移行するが, 新生児 (仔) は生後間もなく母乳 (初乳) 摂取を開始し, 離乳までの間 (新生児期, 乳飲期, 離乳期を通して), 母乳から栄養分を摂取し, 離乳後は完全な固形食へと移行する. この栄養摂取形態の移行に伴って, 消化管, 特に腸粘膜の形態と栄養素の消化吸収機構が変化する.

出生直後から哺乳動物の腸の内腔表面には多数の腸絨毛または絨毛様構造が存在し, 栄養素の吸収面積を拡大している. ラットを用いた実験では, 時期によりこれらの絨毛はその表面上の形態だけでなく, 絨毛を覆う粘膜上皮, 絨毛の芯をなす粘膜固有層内の細網線維による組織骨格および毛細血管網も形態的に変化する. また, 小腸のみならず, 大腸においても, 新生児期から乳飲期前半にかけて絨毛が存在する. これらの腸絨毛と陰窩を覆う粘膜上皮の大半は吸収上皮細胞によって占められ, 消化と吸収の役割を最前線で担っている.

Clark は母乳を摂取したラットおよびマウスの新生児期小

腸吸収上皮細胞は, 微絨毛間細胞膜の陥入部から細胞内に高分子物質を吸収し, 上部小腸 (十二指腸・空腸) よりも下部小腸 (回腸) の方が, 吸収量が多いことを報告している<sup>1)</sup>. この頂部細胞膜の陥入は, エンドサイトーシスによる高分子物質の取り込みを示すものである. Rodewald は十二指腸・空腸の吸収上皮細胞は, 動物種に特異的な免疫抗体 (Immunoglobulin G; IgG) をエンドサイトーシスによって選択的に細胞内に取り込み (レセプター介在エンドサイトーシス), 小胞輸送により細胞間隙に放出 (トランスサイトーシス) するが, 回腸の吸収上皮細胞では非特異的エンドサイトーシス (液相エンドサイトーシス) で, 取り込まれた高分子物質は最終的にライソゾーム内で消化を受けることを報告している<sup>2~6)</sup>.

これらの研究は電子顕微鏡に関するハード面での開発のみならず, ウルトラマイクロームの開発, 生物試料作製法や染色法などのソフト面での技術の進歩が相俟って, より高解像度の画像が得られるようになった成果であり, ナノメートル (nm) レベルでの細胞の微細構造解析が可能となり, 医学生物学の進歩に大きく貢献してきた. 最近では, 光学 (光線) 顕微鏡, 走査型および透過型電子顕微鏡, 共焦点レーザー顕微鏡等を用いて, 組織細胞化学法, トレーサー法, 免疫組織細胞化学法, 凍結割断レプリカ法, 高圧急速凍結法, 電子線トモグラフィ法, 単粒子解析など, これらの機器と手法を有効に組合せることによって新知見を得ることも可能となってきた.

<sup>a, b</sup> 〒 814-0198 福岡市城南区別府 5 丁目 7-1

TEL & FAX: 092-851-6418

E-mail: fujita@nakamura-u.ac.jp

2010 年 8 月 27 日受付

## 2. 新生児期の腸の吸収機構

出生を境に、ヒトを含む哺乳動物の栄養摂取形態は経胎盤から経腸へと移行し、これに伴って消化吸収機構が変化することが知られている。通常、出生後の新生児は母乳摂取を開始するが、出生直後で母乳を未摂取の小腸においても、内腔にはすでに絨毛構造が存在する。その形態は小腸の部位によって異なり、小腸上部（十二指腸・空腸）では、長さの異なる指状の絨毛（図1）、小腸下部（回腸）では、長さとは異なる絨毛が観察される（図2）。また、大腸上部（盲腸・結腸近位部）においても絨毛が観察される。

### 2.1 空腸

出生直後で、母乳を未摂取のラット空腸吸収上皮細胞について詳細に観察すると、微絨毛間には細胞膜の陥入（pit）、細胞頂部には小胞（vesicle）および特殊な小管状膜構造が存在する（図3, 4, 5）。非特異的高分子物質のトレーサーである horseradish peroxidase (HRP) を管腔内に投与すると、

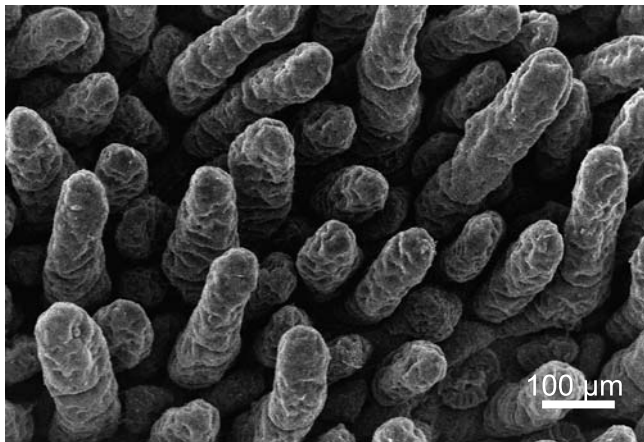


図1 新生児期ラット上部小腸（空腸）粘膜表面。先端の丸い指状の絨毛が見られ、それらの間を埋めるように短い絨毛が存在する。Bar = 100 μm.

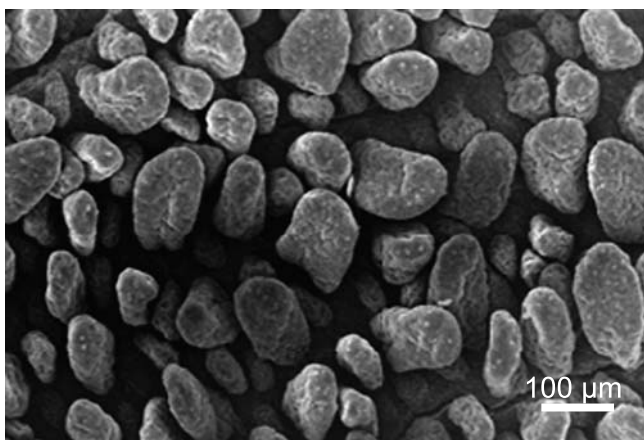


図2 新生児期ラット下部小腸（回腸）粘膜表面。空腸より短く、幅広い絨毛や短く細い絨毛が空腸より不規則に混在する。Bar = 100 μm.

微絨毛間細胞膜の陥入部内、細胞頂部の小胞および特殊な小管状膜構造内、初期エンドゾーム（early endosome）内、後期エンドゾーム（late endosome）内および小型のライソゾーム（lysosome）内に取り込まれる（図5左）。このことから、すでに液相エンドサイトーシスによる吸収機構が存在することが分かる。しかしながら、細胞側部の小胞内および細胞間隙（intercellular space）にはトレーサーは認められない。つまり、母乳未摂取では頂部細胞膜ドメインから側部細胞膜ドメインへのトランスサイトーシスの経路は存在しないことが考えられる<sup>7)</sup>。しかし、一旦母乳を摂取すると、吸収上皮細胞の微絨毛間細胞膜の陥入、細胞頂部の小胞、小管状膜構造、空胞の増加が起こり（図4）、管腔内に投与した HRP は発達した頂部エンドサイトーシスに関与する膜系構造内に認められる（図5右）。さらに HRP は、頂部細胞膜ドメインの被

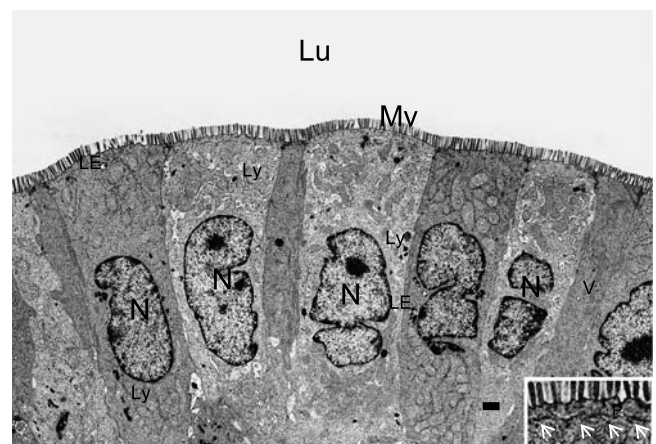


図3 出生直後で、母乳未摂取の新生児期ラット空腸吸収上皮細胞。核上部に多数のミトコンドリアが観察される。上皮細胞間にはほとんど細胞間隙が見られない。Inset；細胞頂部には特殊な小管状膜構造が観察される（矢印）。Lu；管腔、Mv；微絨毛、N；核、V；小胞、LE；後期エンドゾーム、Ly；ライソゾーム。Bar = 1 μm.

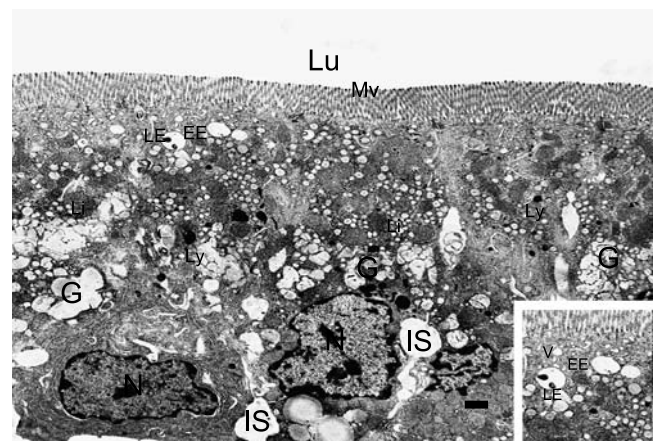


図4 母乳摂取後の新生児期ラット空腸吸収上皮細胞。滑面小胞体内、発達したゴルジ装置内（G）、細胞間隙（IS）に脂質（Li）が多く見られる。Inset；細胞頂部の小胞（V）、初期エンドゾーム（EE）、後期エンドゾーム（LE）が観察される。Lu；管腔、Mv；微絨毛、N；核、Ly；ライソゾーム。Bar = 1 μm.

覆陥入部 (coated pit), 被覆小胞 (coated vesicle) 内, 小胞内, 初期エンドゾーム内, 基底側部の小胞内, 細胞間隙にも認められる (図 5 右). このことは母乳を摂取することで頂部からのトランスサイトーシス経路が開通することを示唆し, 母乳摂取前後で新生児空腸吸収上皮細胞全体に占めるエンドサイトーシスおよびトランスサイトーシスに関与する膜系の割合 (面積比) を比較すると, 母乳摂取後に膜系は顕著に増加する. また, IgG のレセプターである neonatal Fc receptor (FcRn)<sup>8~10</sup> に対する抗体を用いたウエスタンブロット解析では約 46 kDa のバンドが検出され, その発現量は母乳摂取後に増加し, 免疫組織化学的検索では, 母乳未摂取で吸収上皮細胞の核周囲部に見られた FcRn 免疫陽性反応が, 母乳摂取後では細胞全体, 特に細胞頂部に観察されるようになる<sup>7</sup>. 同時に, 母乳未摂取では粘膜固有層, 粘膜上皮の細胞間隙に見られた IgG 免疫陽性反応が, 母乳摂取後では管腔内, 吸収上皮細胞内, 細胞間隙, 粘膜固有層内に認められるようになる. これらのことから, 母乳摂取, 特に, 管腔内の IgG の存在によって, 出生直後には空腸吸収上皮細胞の核周囲部に限局した FcRn が小胞を介して頂部細胞膜ドメインへ輸送され始めることが示唆される. その後, 管腔側からの IgG のレセプター介在エンドサイトーシスおよびレセプター介在トランスサイトーシスが開始されると同時に, それらの膜系の構造的, 機能的発達ももたらされ, 免疫獲得に重要な役割を果たすことが考えられる.

## 2.2 回腸

一方, 出生直後で母乳未摂取の回腸吸収上皮細胞を詳細に観察すると, わずかな微絨毛間細胞膜の陥入および細胞頂部

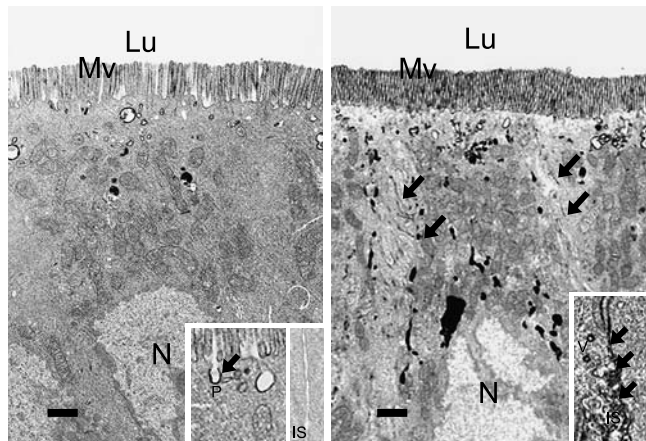


図 5 非特異的高分子物質 (HRP) を投与した新生児期ラット空腸吸収上皮細胞, 酢酸鉛 5 分染色. (左) 出生直後で母乳未摂取. エンドサイトーシスに関与する膜系内に反応産物がわずかに観察されるが, 細胞間隙には見られない. Inset 左; 微絨毛間の細胞膜の陥入部 (P), 細胞頂部の小胞 (V) 内に反応産物が観察される. Inset 右; 細胞間隙には反応産物が見られない. (右) 母乳摂取後. エンドサイトーシスに関与する膜系内およびトランスサイトーシスに関与する膜系内に反応産物が認められる. Inset; 細胞間隙にも反応産物が認められる (矢印). Lu; 管腔, Mv; 微絨毛, N; 核. Bars = 1 μm.

の小胞と多くの小型ライソゾームが核上部付近に存在する (図 6 左). さらに, それらに挟まれた領域に, 板状の膜系構造の集積が認められる. トレーサー投与により, 微絨毛間の細胞膜はより深く大きく陥入して小胞は増加し, ライソゾームは減少すると共に拡大し, それらの内部にトレーサーが含まれる (図 7 左). また, 板状の膜系構造の集積は消失し, 内部にトレーサーを含む多くの小管状膜構造 (図 7 右) が存在する. 初期エンドゾームのマーカである Ras-associated binding protein (Rab) 5 および early endosome antigen (EEA)-1, 後期エンドゾームのマーカである Rab 7, リサイクリングエンドゾームのマーカである Rab 11A の抗体を用いてウエスタンブロット解析を行うと, いずれも出生直後から発現し, 吸収上皮細胞の頂部に局在が認められる. それらのマーカートンパクの発現と局在パターンは母乳摂取

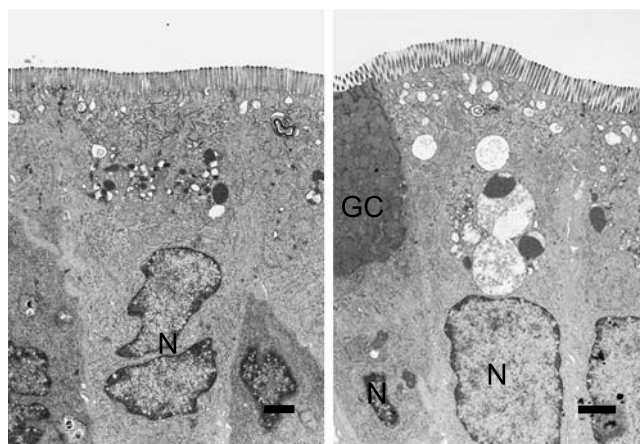


図 6 新生児期ラット回腸吸収上皮細胞. (左) 出生直後で母乳未摂取. 多数の特殊な膜系構造が観察される. (右) 母乳摂取後. 発達した小胞, 初期エンドゾーム, 後期エンドゾーム, ライソゾームが観察される. GC; 杯細胞, N; 核. Bars = 1 μm.

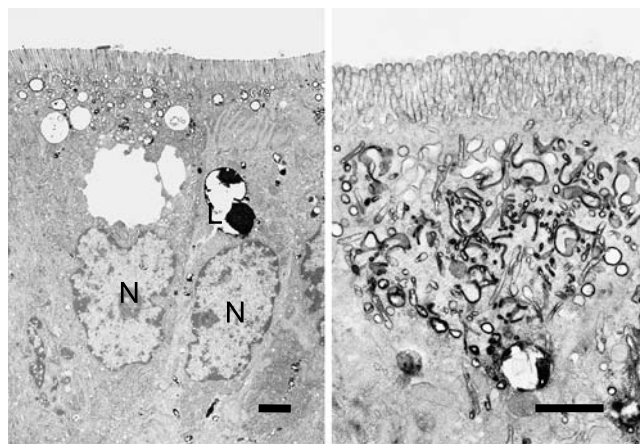


図 7 HRP を投与した出生直後で母乳未摂取の新生児期ラット回腸吸収上皮細胞, 酢酸鉛 5 分染色. (左) 弱拡大. 細胞頂部および核上部のライソゾーム内に反応産物が観察される. (右) 頂部ドメインの強拡大. 特殊な小管状膜構造内に反応産物が観察される. N; 核. Bars = 1 μm.

後とほぼ同じであるため、出生前からすでに回腸吸収上皮細胞内にエンドゾームのネットワークが形成されているが、管腔内の母乳または高分子物質の存在によって初めて活性化されることが示唆される (図 6 右, 8) (投稿中).

### 2.3 大腸

新生児期の大腸上部 (盲腸・結腸近位部) でも小腸と同様に絨毛が観察される (図 9, 10). しかし, 大腸下部 (結腸遠位部・直腸) には存在せず (図 11), 盲腸と結腸近位部では絨毛は異なる形態を示す<sup>11)</sup>. 大腸における絨毛の存在はラットのみでなく, ブタ, ウシ等の哺乳動物でも報告されている<sup>12,13)</sup>. ラットの大腸粘膜上皮には, 3種類の吸収上皮細胞が観察され (図 12), それらは核上部に多くのミトコンドリアを持った I 型細胞 (図 13 左), 細胞内に頂部エンドサイトーシスに関与する膜系と小型で電子密度が高いライソゾームを持った II 型細胞 (図 13 中), III 型細胞はよく発達した頂部エンドサイトーシスに関与する膜系と, 核上部に電子密度の高い部分と低い部分が見られる巨大ライソゾーム

(giant lysosome) を持った III 型細胞である (図 13 右). HRP を投与すると, 管腔側から II および III 型吸収上皮細胞内の微絨毛間細胞膜の陥入部内, 小胞内, 小管状膜構造内, 初期エンドゾーム内, 後期エンドゾーム内, 多胞体内 (multivesicular body) に経時的に取り込まれ, さらにライソゾーム内および巨大ライソゾーム内にも認められる. しかし, 結腸遠位部および直腸には 1 種類の吸収上皮細胞 (I 型細胞) しか観察されず, HRP のエンドサイトーシスは見られない. 限られた時期に, 大腸の一部にも絨毛および吸収上皮細胞による頂部細胞膜ドメインからのエンドサイトーシス機構が存在し, 栄養の消化と吸収に関与することが示唆される<sup>11)</sup>.

### 3. 乳飲期の腸の吸収機構

新生児期および乳飲期は消化腺の発達が未熟で, 管腔内消化が不十分である. そのため, 吸収上皮細胞は膜消化だけでなく, 母乳中の高分子物質を頂部エンドサイトーシスにより, 直接細胞内に吸収する機構も併せ持つ. その機構は前項で述

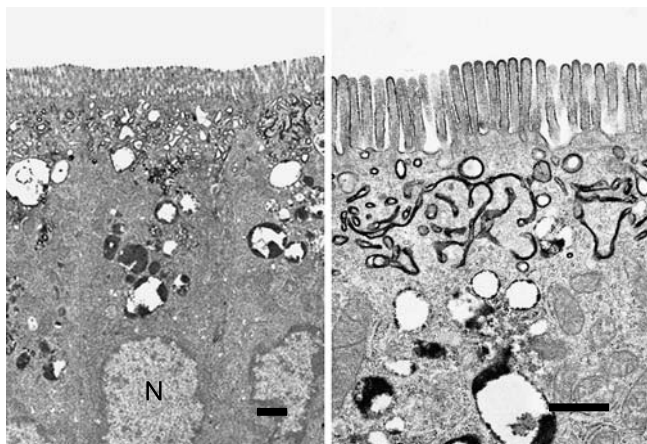


図 8 HRP を投与した母乳摂取後の新生児期ラット回腸吸収上皮細胞, 酢酸鉛 5 分染色. (左) 弱拡大. 発達したエンドサイトーシスに関与する膜系内に反応産物が認められる. (右) 頂部ドメインの強拡大. 特殊な小管状膜構造内に反応産物が認められる. N; 核. Bars = 1  $\mu$ m.

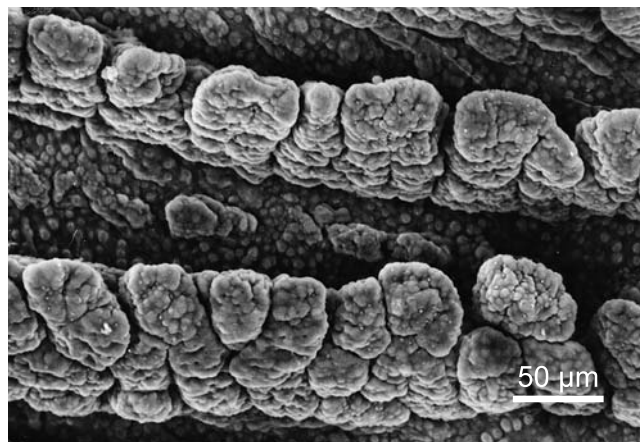


図 10 新生児期ラット結腸近位部粘膜表面. 低いヒダが存在し, ヒダの上に絨毛が規則的に並ぶ. また, ヒダとヒダの間にも小さな絨毛が並んでいる. Bar = 50  $\mu$ m.

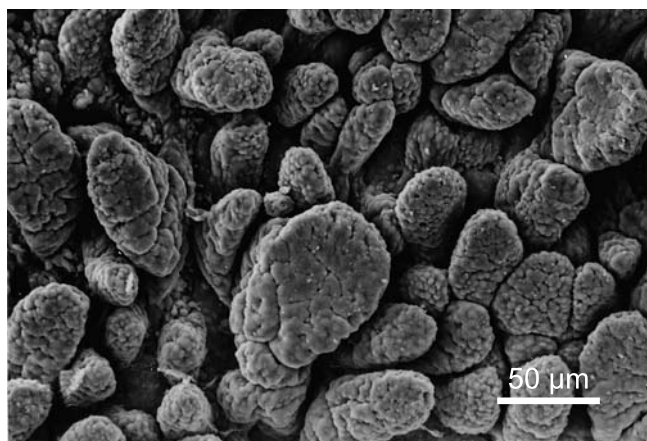


図 9 新生児期ラット盲腸粘膜表面. 様々な長さの指状または幅広い舌状の絨毛が密生している. Bar = 50  $\mu$ m.

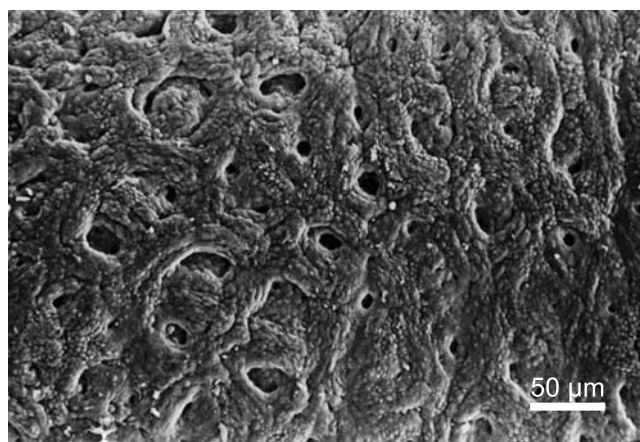


図 11 新生児期ラット結腸遠位部粘膜表面. 絨毛は存在せず, 平らな粘膜表面に陰窩の開口部を中心とした同心円状の構造が観察される. Bar = 50  $\mu$ m.

べたように、小腸の部位によって形態的、機能的に多様性を示す<sup>14)</sup>。

空腸(図14)の吸収上皮細胞では、母乳中から脂質を吸収すると同時に、母親の免疫抗体(IgG等)の取り込みを行う(図15)。IgGはpH 6.0~6.5の微小環境において、微絨毛間細胞膜のFcレセプターと結合し、レセプター介在エンドサイトーシスによって頂部細胞膜ドメインの被覆小陥入部から取り込まれ、被覆小胞を経て、小胞により基底側部へ直接輸送される。または、初期エンドゾーム内で選別を受け、輸送小胞(transport vesicle)により側部細胞膜ドメインへ選

択的に輸送(トランスサイトーシス)される<sup>2~7,15~18)</sup>。pH 7.4付近の組織液の環境下でIgGはレセプターから解離され、細胞間隙へ放出される<sup>15~19)</sup>。初期エンドゾームで選別された残りは後期エンドゾームから小型ライソゾームへ輸送されて、細胞内消化を受けるが、IgGのトランスサイトーシス経路に紛れて、HRP, WGA-HRP, Con A-HRPなどの高分子物質も細胞間隙に侵入する可能性がある(図16左)<sup>15)</sup>。また、細胞頂部の微小環境の破綻によって ovalbumin,  $\beta$ -lactoglobulin などの代表的な食物性抗原(になり得る高分子物質)も容易にトランスサイトーシスされる可能性がある(図16右)<sup>15)</sup>。

一方、小腸中間部から回腸の吸収上皮細胞では、エンドサイトーシスによる高分子物質の取込みがより顕著である。小腸中間部では、吸収上皮細胞の頂部から取り込まれた高分子物質は、小胞、初期エンドゾーム、後期エンドゾーム、多胞体、比較的大型で電子密度の高い均質なライソゾームへ輸送

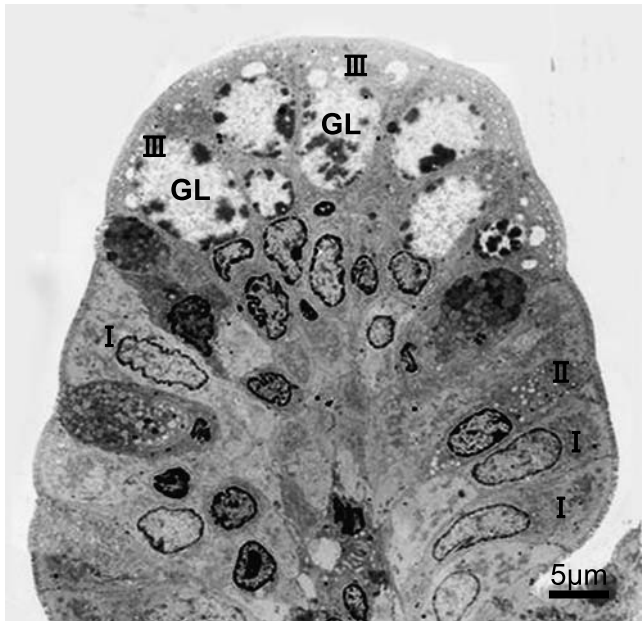


図12 新生児期ラット結腸近位部の絨毛。I; I型細胞, II; II型細胞, III; III型細胞, GL; 巨大ライソゾーム。Bar = 5  $\mu$ m。

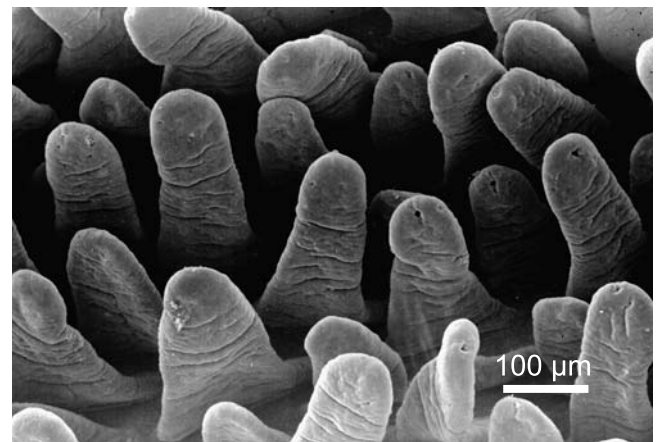


図14 乳飲期ラット空腸粘膜表面。長さの異なる指状から扁平状に近い絨毛が観察される。Bar = 100  $\mu$ m。

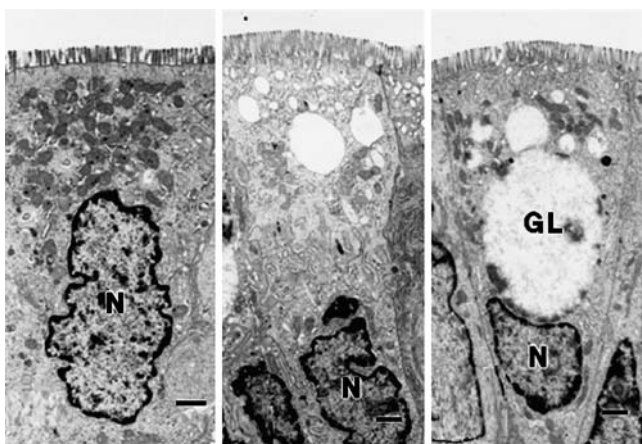


図13 新生児期ラット結腸近位部の吸収上皮細胞。(左) I型細胞。核上部に多くのミトコンドリアが観察される。(中) II型細胞。管腔表面にI型細胞よりも微絨毛が多く見られ、核上部にはミトコンドリアが観察される。(右) III型細胞。核上部に発達した巨大ライソゾームが認められる。N; 核, GL; 巨大ライソゾーム。Bars = 5  $\mu$ m。

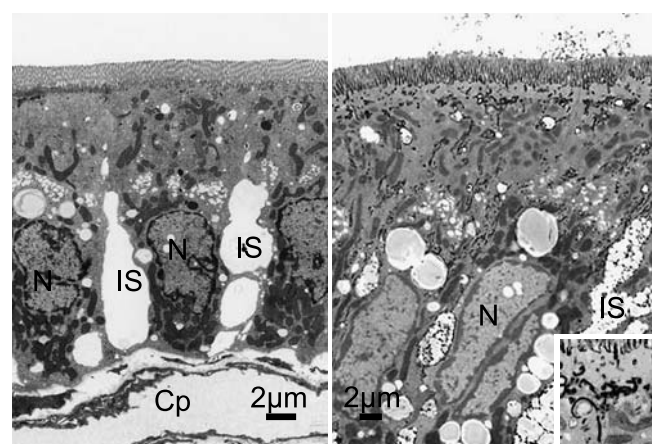


図15 (左) 乳飲期ラット空腸吸収上皮細胞。(右) IgG-HRPを管腔内投与した乳飲期ラット空腸吸収上皮細胞、酢酸鉛5分染色。細胞頂部の小胞内および発達した細長い小管状膜構造内に反応産物が観察される(Insert)。細胞側部の小胞内および細胞間隙にも反応産物が認められる。N; 核, IS; 細胞間隙, Cp; 毛細血管。Bar = 2  $\mu$ m。

され、細胞内消化を受ける<sup>14)</sup>。回腸の吸収上皮細胞では、細胞内に取り込まれた高分子物質は、小胞、エンドゾーム・ライソゾーム系を経て、内部が不均質な巨大ライソゾーム (giant lysosome) へと輸送されて、そこに一時的に貯蔵され、加水分解酵素により細胞内消化を受ける<sup>20~25)</sup> (図 17)。細胞膜成分の一部は、初期エンドゾームから形成された頂部細管の末端から出芽した小胞と癒合し、リサイクリングされると考えられる<sup>23,26~28)</sup>。微絨毛膜および陥入部膜には特殊な膜内粒子が見られ、消化酵素も局在する<sup>29)</sup>。微絨毛膜にはラクターゼ、スクラーゼ、初期エンドゾーム膜には 55-61 kDa の糖タンパク (entubulin)、後期エンドゾーム膜にはマンノース-6-リン酸 (M-6-P) のレセプター、ライソゾームおよび巨大ライソゾーム膜にはライソゾーム糖タンパク (lgp 120 kDa)、側部細胞膜には  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$  などが存在してい

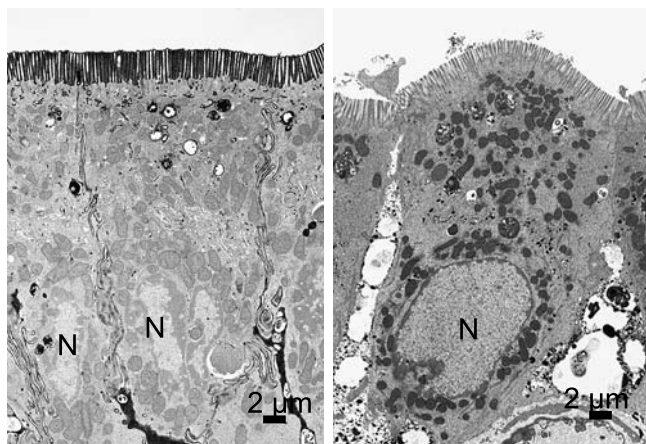


図 16 乳飲期ラット空腸吸収上皮細胞、酢酸鉛 5 分染色。(左) HRP 管腔内投与。発達したエンドサイトーシスに関与する膜系内および細胞間隙に反応産物が認められる。(右) 粘液除去後、ovalbumin-HRP 管腔内投与。細胞間隙に反応産物が観察される。N ; 核。Bars = 2 μm。

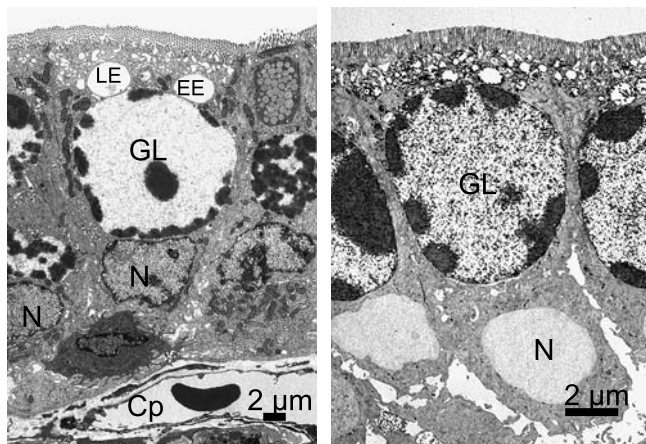


図 17 (左) 乳飲期ラット回腸吸収上皮細胞。巨大ライソゾームが観察される。(右) HRP 管腔内投与した乳飲期ラット回腸吸収上皮細胞、酢酸鉛 5 分染色。発達したエンドサイトーシスに関与する膜系内および巨大ライソゾーム内に反応産物が観察される。N ; 核。Bars = 2 μm。

る<sup>24,25,30)</sup>。それらのエンドサイトーシスに関与する一連の膜系は、それぞれ膜の特異性を持ちながら極性を維持している<sup>25,31)</sup>。

乳飲期の小腸吸収上皮細胞においては、上述した頂部細胞膜ドメインからのエンドサイトーシスだけでなく、基底側部細胞膜ドメインからのエンドサイトーシスも存在する。乳飲期の回腸吸収上皮細胞では、頂部および基底側部細胞膜ドメインから取り込まれた高分子物質は、それぞれ両細胞膜ドメイン由来の小胞および初期エンドゾームに輸送されるが、その後、細胞頂部に存在する共通の後期エンドゾーム内に入り、巨大ライソゾームへ輸送される<sup>15,25)</sup>。コルヒチンなどを腹腔内に投与して、微小管の重合を阻害し、HRP などのトレーサーを管腔内に投与すると、トレーサーは初期のエンドゾーム内には輸送されるが、それ以降の膜系内には観察されない。このことは、エンドサイトーシスに伴う高分子物質の輸送過程に微小管が関与していることを示唆する。近年、微小管依存性で後期エンドゾームに向けて急速に成熟する動的初期エンドゾームと微小管非依存性の静的エンドゾームの存在が報告されている<sup>32)</sup>が、乳飲期の回腸吸収上皮細胞においては前者の初期エンドゾームが主体をなしていることが考えられる。

新生児期に観察された盲腸および結腸近位部の絨毛は盲腸で乳飲期前半、結腸近位部で乳飲期半ばに消失するなど、絨毛の形成から消失過程にも部位差がある。また、絨毛の消失と同時に、頂部エンドサイトーシスを行う II 型および III 型の吸収上皮細胞も消失する<sup>11)</sup>。

#### 4. 離乳期の腸の吸収機構

離乳が近づくと、消化腺が発達して管腔内消化も活発になり、吸収上皮細胞頂部からのエンドサイトーシスも見られなくなる<sup>33,34)</sup>。しかし、吸収不良症候群のヒト小腸などで、離乳後にも関わらず、吸収上皮細胞頂部からのエンドサイトーシスを示す像が得られ、それらの細胞質内に多数のライソゾームも存在することから、細胞内消化により低分子化していることが推測できる。

前項で述べたように、乳飲期の空腸吸収上皮細胞では、母乳中の高分子物質を液相エンドサイトーシスによって細胞内に取り込み、ライソゾームに輸送する経路と、IgG をレセプター介在エンドサイトーシスによって細胞内に取り込み、輸送小胞によって細胞側部へ輸送し、細胞間隙に放出するトランスサイトーシスの経路が存在する。離乳過程 (移行期) において、まずトランスサイトーシス経路が消失し、次いで液相エンドサイトーシスが消失する。一方、乳飲期の回腸吸収上皮細胞では、母乳中の高分子物質を液相エンドサイトーシスによって細胞内に大量に取り込み、ライソゾーム、巨大ライソゾームに輸送する経路のみが存在する。しかし、離乳過程において、巨大ライソゾームの膨化と高分子物質の輸送経路の途絶が徐々に生じ、やがて、頂部のエンドゾームのネットワークを欠き、頂部からの高分子物質のエンドサイトーシ

スを行わない成熟期の吸収上皮細胞に類似した細胞が絨毛基部に出現する(図18, 19, 20, 21)。それらの細胞は速やかに乳飲期の細胞と置き換わり、絨毛全体を覆うようになる。基底側部からの高分子物質のエンドサイトーシス経路および同細胞膜ドメインから頂部細胞膜ドメインへのトランスサイトーシス経路は、離乳後、さらに成熟期でも観察される。それらは下部小腸(回腸)と比較して上部小腸(十二指腸・空腸)において活発に見られる。粘膜固有層内の形質細胞に由来する免疫抗体(分泌型IgA, IgMなど)がトランスサイトーシスで頂部細胞膜ドメイン上の微小環境内に放出されている。

乳飲期の小腸は長さの異なる細長い舌状の絨毛が密に観察されるが、離乳過程が進むにつれ、基底部が広がった舌状になり、絨毛の長さはほぼ均一になる(図19)。同時に粘膜固有層の細網組織も舌状になる。血管鑄型標本を観察すると、乳飲期においては、絨毛部粘膜固有層の中心部付近を走行する1本の細動脈と、それに続き、絨毛先端部付近で2本に分岐して鋭角をなした後、絨毛の縁をなす毛細血管、さらにそれらから分岐して中心部付近の血管を囲むヘキサゴナルのネットワークを形成した毛細血管網が観察される。離乳過程が進むにつれ、絨毛先端部の中心部付近の細動脈と毛細

血管のなす角度は緩やかになり、絨毛基部にかけて毛細血管の網目の密度は増加する。乳飲期においては絨毛基部から先端にかけて、粘膜固有層内に血管内皮前駆細胞のマーカであるCD34<sup>35)</sup>免疫陽性反応が見られるが、離乳過程が進むにつれ、絨毛基部に強い反応が偏在するようになる。離乳過程における小腸絨毛の形態の変化は、粘膜上皮および粘膜固有層内の細網組織と毛細血管網の相互作用によって起こると考えられる。

乳飲期ラットに固形飼料を与えて離乳を早期に開始すると、通常の離乳過程で見られた絨毛および吸収上皮細胞の一連の変化も早期化するが、離乳開始を延期しても、通常の離乳過程と同時期に同様の形態変化を示す。つまり、早期離乳における変化は消化管内の環境に影響され、通常の離乳過程で見られる形態変化は遺伝的に決定されるものと思われる。



図18 ラット回腸絨毛。(左)乳飲期(中)離乳移行期(右)離乳後。

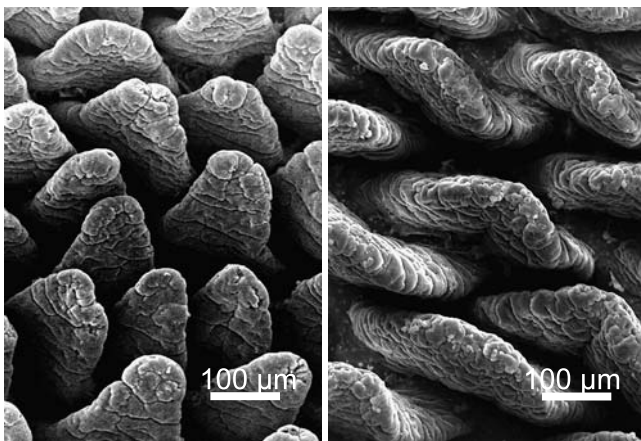


図19 離乳期ラット小腸粘膜表面(左)空腸(右)回腸。舌状の絨毛が観察される。Bars = 100 μm。

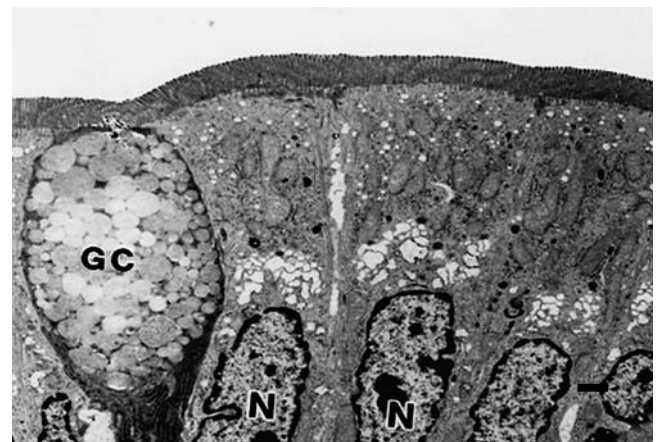


図20 離乳後のラット空腸吸収上皮細胞。GC;杯細胞, N;核。Bar = 1 μm。

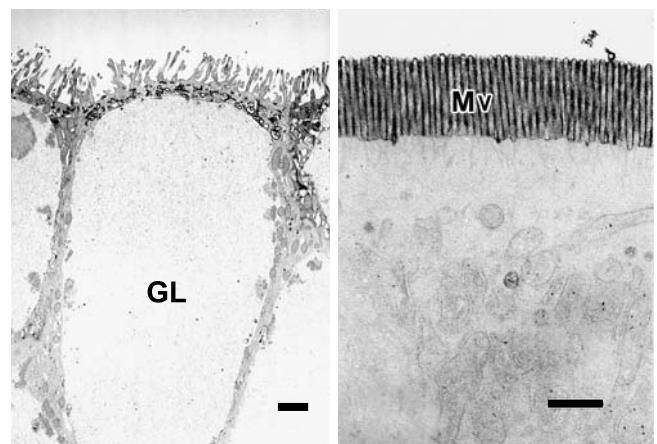


図21 HRPを投与したラット回腸吸収上皮細胞、酢酸鉛5分染色。(左)離乳期。微絨毛間細胞膜の陥入部、小胞内、初期エンドゾーム内、後期エンドゾーム内に反応産物が観察されるが、巨大ライソゾーム内には見られない。(右)離乳後。微絨毛表面に反応産物が認められるが、細胞内には観察されない。Mv;微絨毛。Bars = 1 μm。

## 5. おわりに

腸粘膜上皮の大部分を占める吸収上皮細胞は生体に必要な栄養素の消化吸収に関して重要な役割を担っている。出生から離乳までの間、腸吸収上皮細胞は母乳中のタンパク質などを高分子のまま頂部細胞膜ドメインからエンドサイトーシスによって細胞内に取り込み、エンドゾーム・ライソゾーム系に輸送して細胞内消化を行って低分子に分解する。その一方で、母乳中のIgG抗体を頂部細胞膜ドメインのFcRnに結合し、レセプター介在エンドサイトーシスによって細胞内に取り込み、ライソゾーム内で消化することなく、基底側部細胞膜ドメインへトランスサイトーシスする。また同時に、基底側部細胞膜ドメインからのエンドサイトーシスやトランスサイトーシスも行っている。それらに関与する膜やその新生などを含めたエンドサイトーシスに関連する膜系のネットワークが細胞内に複雑に整然と存在することは容易に推測されるが、その構造や機能、制御機構の詳細についてはまだ不明な点も多い。

哺乳動物細胞の小胞輸送制御は一群のsmall Gタンパク質、Rabファミリーによって制御される。同一のRabタンパク質がそれぞれに複数の標的タンパク質を協調的に作用させたり、あるいは1つの標的タンパク質を軸に異なるRab間でクロストークをすることで、エンドサイトーシスやリサイクリングなどが時空間制御される機構が分かっている<sup>36~38</sup>。また、Rab制御タンパクによる特異的Rabのリクルート<sup>39</sup>や、同一のRabが異なる分子機構で小胞制御し、極性維持に関わっていることなども明らかにされてきている。

今後、電子顕微鏡法に加えて、分子生物学的手法、ライブイメージング、電子線トモグラフィ法などの多様な手法や機器を駆使して得られた成果を統合することで、細胞レベルでのエンドゾームネットワークの時空間的分布と制御、個体レベルでの新生児期から離乳に至る一連の消化吸収機構の変化の詳細が解明されることを期待する。

## 文 献

- 1) Clark, S.L. JR.: *J. Biophys. Biochem. Cytol.*, **5**, 41-50 (1959)
- 2) Rodewald, R.: *J. Cell. Biol.*, **45**, 635-640 (1970)
- 3) Rodewald, R.: *J. Cell. Biol.*, **58**, 189-211 (1973)
- 4) Rodewald, R.: *J. Cell Biol.*, **85**, 18-32 (1980)
- 5) Abrahamson, D.R. and Rodewald, R.: *J. Cell. Biol.*, **91**, 270-280 (1981)
- 6) Rodewald, R. and Kraehenbuhl, J.P.: *J. Cell. Biol.*, **99**, 159s-164s (1984)
- 7) Kumagai, N., Baba, R., Sakuma, Y., Arita, K., Shinohara, M., Kourogi, M., Fujimoto, S. and Fujita, M.: *Med Mol Morphol*, in press, (2010)
- 8) Burmeister, W.P., Huber, A.H. and Bjorkman, P.J.: *Nature*, **372**, 379-383 (1994)
- 9) Praetor, A., Ellinger, I. and Hunziker, W.: *J. Cell. Sci.*, **112**, 2291-2299 (1999)
- 10) He, W., Ladinsky, M.S., Huey-Tubman, K.E., Jensen, G.J., McIntosh, J.R. and Bjorkman, P.J.: *Nature*, **455**, 542-546 (2008)
- 11) Baba, R., Tanaka, R., Fujita, M. and Miyoshi, M.: *Med. Electron. Microsc.*, **32**, 105-113 (1999)
- 12) Wooding, F.B., Smith, M.W. and Craig, H.: *Am. J. Anat.*, **152**, 269-286 (1978)
- 13) Asari, M., Kashiwazaki, N., Kawaguchi, N., Fukaya, K. and Kano, Y.: *Acta Anat.*, **127**, 137-141 (1986)
- 14) Baba, R., Fujita, M., Tein, C.E. and Miyoshi, M.: *Anat. Sci. Int.*, **77**, 117-123 (2002)
- 15) Fujita, M., Baba, R., Shimamoto, M., Sakuma, Y. and Fujimoto, S.: *Med. Mol. Morphol.*, **40**, 1-7 (2007)
- 16) Mostov, K.E. and Simister, N.E.: *Cell*, **43**, 389-390 (1985)
- 17) Raghavan, M., Gastinel, L.N. and Bjorkman, P.J.: *Biochemistry*, **32**, 8654-8660 (1993)
- 18) Raghavan, M., Bonagura, V.R., Morrison, S.L. and Bjorkman, P.J.: *Biochemistry*, **34**, 14649-14657 (1995)
- 19) Oshikawa, T., Baba, R. and Fujita, M.: *Okajimas Folia Anatomica Japonica*, **73**, 229-246 (1995)
- 20) Yamamoto, T.: *Arch. Histol. Jap.*, **45**, 1-22 (1982)
- 21) Gonnella, P.A. and Neutra, M.R.: *J. Cell Biol.*, **99**, 909-917 (1984)
- 22) Gonnella, P.A. and Neutra, M.R.: *Anat. Rec.*, **213**, 520-528 (1985)
- 23) Hatae, T., Fujita, M. and Okuyama, K.: *Cell & Tissue Res.*, **251**, 511-521 (1988)
- 24) Wilson, J.M., Whitney, J.A. and Neutra, M.R.: *J. Cell Biol.*, **105**, 691-703 (1987)
- 25) Fujita, M., Reinhart, F. and Neutra, M.: *J. Cell. Sci.*, **97**, 385-394 (1990)
- 26) Hatae, T., Fujita, M. and Sagara, H.: *J. Electron microsc.*, **33**, 292 (1984)
- 27) Hatae, T., Fujita, M. and Sagara, H.: *Cell. Tissue. Res.*, **244**, 39-46 (1986)
- 28) Hatae, T., Fujita, M., Sagara, H. and Okuyama, K.: *Cell Tissue Res.*, **246**, 271-278 (1986)
- 29) Shibata, Y., Arima, T., Arima, T. and Yamamoto, T.: *J. Ultrastruct. Res.*, **85**, 70-81 (1983)
- 30) Amerongen, H.M., Mack, J.A., Wilson, J.M. and Neutra, M.R.: *J. Cell Biol.*, **109**, 2129-2138 (1989)
- 31) Simons, K. and Wandinger-Ness, A.: *Cell*, **62**, 207-210 (1990)
- 32) Lakadamyali, M., Rust, M.J. and Zhuang, X.: *Cell*, **124**(5), 997-1009 (2006)
- 33) Hirano, S. and Kataoka, K.: *Arch. Histol. Jpn.*, **49**, 333-348 (1986)
- 34) Baba, R., Yamami, M., Sakuma, Y., Fujita, M. and Fujimoto, S.: *Med. Mol. Morphol.*, **38**, 47-53 (2005)
- 35) Asahara, T., Murohara, T., Sullivan, A., Silver, M., van der Zee, R., Li, T., Witzenbichler, B., Schattman, G. and Isner, J.M.: *Science*, **275**, 964-967 (1997)
- 36) Simonen, A., Lippe, R., Christoforidis, S., Gaullier, Jean-Michel, Brech, A., Callaghan, J., Toh, Ban-Hock., Murphy, C., Zerial, M. and Stenmark, H.: *Nature*, **394**, 494-498 (1998)
- 37) Vitale, G., Rybin, V., Christoforidis, S., Thornqvist, P., McCaffrey, M., Stenmark, H. and Zerial, M.: *EMBO J.*, **17**, 1941-1951 (1998)
- 38) de Renzis, S., Sönnichsen, B. and Zerial, M.: *Nat. Cell Biol.*, **4**, 124-133 (2002)
- 39) Sivars, U., Aivazian, D. and Pfeffer, S.R.: *Nature*, **425**, 856-859 (2003)