



博士（人間科学）学位論文 概要書

カハールの介在細胞の微細形態学的同定

2000年1月

早稲田大学大学院人間科学研究科

堀口 和秀

指導教授 小室輝昌

消化管運動の調節には、外来性の交感・副交感神経や消化管筋層に存在する腸管神経系にくわえ、非神経性細胞の関与が示唆されており、間質性細胞であるカハールの介在細胞 (interstitial cells of Cajal; ICC) がその候補として注目を集めている。Thuneberg (1982) により、ICCが消化管ペースメーカー、乃至は刺激伝達機構として働くという仮説が提唱されて以来、ICCの微細形態に関する報告は数多く提出されているが、観察された消化管の部位や動物種に起因すると思われる差異も大きく、その細胞学的同定については研究者間で一致した見解が得られてこなかった。

ところで、c-Kit receptorは、生殖細胞や色素細胞、造血細胞などの細胞膜上に発現し、これらの増殖・分化に与かるレセプター・チロシンキナーゼであるが、ICCの発生にも深く関与していることが明らかとなってきた。c-Kitに対する抗体を投与されたマウスでは筋層内のc-Kit陽性細胞の正常な発達が阻害され、消化管運動に障害が見られ (Maeda et al., 1992), c-kit 遺伝子に突然変異を持つW/W^Vマウスの小腸では、メチレン青に染まるアウエルバッハ神経叢部のICC (ICC-AP) が消失することが示された (Huizinga et al., 1995)。これらの研究によりc-Kit発現細胞が小腸ペースメーカーであることが示され、その細胞がICCに相当することが推定された。しかしながら、c-Kit発現細胞の微細構造上の特徴については依然として不明な点を残している。

このような背景を踏まえ、本研究では先ず、W/W^Vマウス同様に小腸運動に異常が見られ、c-Kit発現細胞の著しい減少が報告されているc-kit 突然変異ラット (Ws/Ws) と同腹正常ラット (+/+) の小腸を用いた比較研究を行ない、c-Kit発現細胞 = ICCの微細形態学的同定を行った。更に、ICCの細胞学的同定の際に問題となる種特異性、及び器官特異性の問題の検証のため、W/W^Vマウス及び同系正常マウス小腸と、+/+マウス胃幽門前庭部 (antrum) の間質性細胞の検索を行なった。

その結果、+/+ラットの胃幽門前庭部に二型の間質性細胞を観察し、Ws/Wsラットでは、電子密度の低い細胞質にミトコンドリアを豊富に含み、同種細胞

胞間に大きなgap junctionを形成する細胞が顕著に減少することから、この細胞がc-Kit発現細胞 = ICC-APに相当し、ペースメーカー機能を有するものと推定した。

ところで、小腸においては、アウエルバッハ神経叢部に加えてICCのよく発達した部位として深部筋神経叢部が挙げられるが、この部のICC (ICC-DMP) については+/+ラットとWs/Wsラットどちらにおいても変わりなく観察され、ICCにおけるc-Kit依存性に差があることが示された。また、消化管運動に異常の見られるWs/WsラットにおいてもICC-DMPは正常に観察されることから、これらの細胞はペースメーカーではなく、豊富な神経支配を受け、平滑筋細胞との間に大きなgap junctionを多数形成する特徴から、神経と筋の間をつなぐ刺激伝達機構としての役割が推定された。

更に、本研究では、マウス小腸及び胃における検索により、ICCの種差及び消化管の部位による差が確認された。とりわけ、小腸と胃のICC-AP間では、同一動物種においても、基底膜やカベオレ、細胞質の電子密度、gap junctionの形成頻度など、差異の大きいことが明らかとなった。こうした微細構造上の差異は、運動様式の違いを反映するものと推定された。

尚、今回観察を行ったすべての部位において、ICCとは別に、平滑筋との間に小さなgap junctionを形成する典型的な線維芽細胞様の微細構造を示す細胞が識別されたが、この細胞の消化管運動の調節に関与についても考察した。

〔文献〕

Huizinga et al. (1995) *Nature* 373:341-349

Maeda et al. (1992) *Development* 116:369-375

Thuneberg (1982) *Adv Anat Embryol Cell Biol* 71:1-130