



博士(人間科学) 学位論文 概要書

カハールの介在細胞の細胞組織学的研究

1999年1月

早稲田大学大学院人間科学研究科

石川 浩一

指導教員 小室 輝昌 教授

カハールの介在細胞 (Interstitial Cells of Cajal; ICC) は、スペインの神経学者Cajal (1893, 1911) によって記載され、自律神経系末梢部と筋などの効果器との間に介在して、刺激を伝達する原始的な神経細胞と示唆された細胞であるが、その細胞学的本態については疑問も多く、その後、約一世紀の間、多くの研究者の注意をひくこともなく、見過ごされてきた細胞である。1982年、Thunebergは、このICCが消化管蠕動運動のペースメーカーであるとの全く予想外の仮説を提出したが、これを契機として、ICCは細胞学的研究はもちろん、生理学的研究の対象としても注目を集めるようになった。電気生理学的実験からは、ICCがペースメーカー活動と深い関わりを持つ緩徐波 (slow wave) の発生源であることが示され、その細胞分化については、*c-kit*遺伝子との関わりも明らかになりつつある。その一方、光学顕微鏡による古典的描画像に示されたICCと原題の細胞学的所見、微細構造との対応付けは困難であり、報告される消化管の部位、動物種によってもICCの微細構造にはかなりの相違もあって、未だ、ICCの細胞学的判断基準が確立されるには至っていない。

本研究では、ICCの細胞学的同定、ICCの*c-kit*遺伝子への依存性、ペースメーカーの形態学的根拠などを明らかにすることを目的として細胞組織学的観察を行った。まず、ペースメーカー機構の存在部位であることが生理学的実験により示唆されている、結腸筋層下神経叢の間質性細胞について、カハールも用いたモルモットを材料として、電子顕微鏡的に観察した。また、ICCの描画に用いられたゴルジ法と似た染色特性を持つといわれる沃化亜鉛-オスミウム酸法 (ZIO法) による全載伸展標本を用い、標的とする間質性細胞の全体像とカハールの原図にあるICCとの照合も行なった。さらに、ICCの発生学的由来を推定するため、細胞骨格蛋白の抗ヴィメンチン抗体を用いた免疫組織化学染色も行なった。また、*c-kit*遺伝子とICCの関係を明らかにするため、*c-kit*突然変異動物の利用により、*c-kit*、ICC、消化管運動調節機能の三者を対応させ考察することとした。具体的には、*c-kit*発現細胞の欠損が知られているWs/Ws突然変異ラットと同腹コントロールラットを用い、結腸筋層部にみられる*c-kit*発現細胞の細胞学的特徴を明らかにすることを目

的として電子顕微鏡的ならびに免疫組織化学的に検索した。さらには、消化管の部位によるICCの分布や細胞学的特性の相違を明らかにするため、Ws/Ws突然変異ラットおよび同腹コントロールラットの胃についても観察し、*c-kit*発現細胞の種差、消化管の部位による違い等を考察した。

モルモット結腸筋層下神経叢で観察された、ミトコンドリア、粗面小胞体を豊富に持つ細胞は、神経終末部と密接して観察され、同種細胞間および平滑筋細胞との間に電気的連絡を示すギャップ結合を形成していることから、これがモルモット結腸における平滑筋運動の調節機構として機能すると推測した。また、ZIO染色により、この細胞がCajalの原図に描写されたICCに相当するものと推定したが、また、ヴィメンチンフィラメントに対する抗体にも強い陽性反応を示すことから、この細胞が間葉系由来の細胞であるものと推測した。

消化管平滑筋運動に障害のあるWs/Ws突然変異ラットを用いた検索では、同腹正常ラットでみられるICCの特徴を持つ細胞が突然変異ラットでは消失することから、ICCがペースメーカー機能を持つ*c-kit*発現細胞に相当することが結論された。しかしながら、胃および結腸の筋層間神経叢、輪走筋層内には、Ws/Wsラットで消失する*c-kit*依存型ICCが存在する一方、結腸筋層下神経叢には、Ws/Wsラットでも消失しない*c-kit*非依存型ICCが観察された。これらのことから、ICCは消化管の部位によって、*c-kit*に対する依存度や微細構造において、不均一な細胞群を含むものと推定した。