

早稲田大学審査学位論文
博士（人間科学）
概要書

モルモット大腸筋層外のカハールの介在細胞の
形態学的解析

Morphological Analysis of the ICC located outside main
muscle layer of the Guinea-Pig Large Intestine

2012年1月

早稲田大学大学院 人間科学研究科
玉田 宏美
TAMADA, Hiromi

研究指導教員： 小室 輝昌 教授

消化管の機能を支える運動は、腸管神経系に加えカハールの介在細胞(Interstitial cells of Cajal:ICC) によって主に調節されている。ICC は、消化管全長に渡って分布する間葉系の細胞で、蠕動運動のペースメーカー機能と神経筋伝達介在機能を持つとされているが、動物種や分布する部位、組織層によってサブタイプが存在し、それぞれ形態学的特徴も異なっている。これまでの ICC 研究は、主に運動調節との関連から、筋層間神経叢(Myenteric Plexus: MP)の ICC-MP や、輪走筋層内(circular muscle layer: CM)、縦走筋層内(longitudinal muscle layer:LM)の ICC-CM, ICC-LM など、筋層に直接関係する位置にあるサブタイプに対するものが殆どであった。しかし、近年、漿膜下(Subserosa: SS)の ICC-SS や、粘膜下神経叢(Submucosal plexus: SP)の ICC-SP などの、筋層の運動との関係が想定し難い組織層での ICC の存在も明らかとなってきたが、それらについては、機能のみならず形態学的特徴についても不明な点が多い。そこで本研究では、①モルモット近位結腸漿膜下の ICC-SS ②モルモット盲腸粘膜下神経叢の ICC-SP ③モルモット近位結腸粘膜下神経叢の ICC-SP について、ICC を標識する c-Kit を用いた免疫組織化学的観察と電子顕微鏡観察により形態学的解析を行った。

ICC-SS は、星形の多極性の細胞で、突起間で結合し、漿膜の中皮細胞と縦走筋層との間の結合組織中に、非常に発達した二次元的なネットワークを構成していた。微細構造上の特徴は、カベオラ、ミトコンドリア、中間径フィラメント、粗面小胞体、同種細胞間の gap junction の発達など、典型的な ICC の微細構造上の特徴を示していた。他の細胞との連絡に関しては、神経と ICC-SS との連絡は疎である一方、ICC-SS と縦走筋層内平滑筋細胞とは、gap junction や peg-and-socket で結合している様子が観察された。また、ICC-SS と縦走筋層内の ICC-LM とが層をこえて連絡し、gap junction によって結合する所見も得られている。即ち、ICC-SS は同種細胞間、平滑筋細胞、縦走筋層内の ICC-LM との間でネットワークを作り、gap junction などによって、情報伝達を行っていると考えられる。また、その機能については、近位結腸で特異的に発達していることから、近位結腸固有の機能、水分・電解質の吸収と関連があるものと推測した。粘膜から吸収された水分・電解質は、血管やリンパ管を通して消化管壁外へと輸送される必要があるが、粘膜や粘膜下の細静脈・リンパ管自体には収縮要素があまり発達していない。水分や電解質の吸収に伴う、管壁全体の膨潤を、結腸の管壁最外層を取り囲むように分布する ICC-SS が一種の伸展受容器として感知し、その情報を平滑筋に直接、もしくは ICC-LM を介して伝達し、筋層の収縮を惹起し、筋層による圧迫によって水分輸送を促進するのではないかと推定して、作業仮説を提唱した。

モルモット盲腸の研究では、粘膜下神経叢に ICC-SP が存在し、神経節をかご状に取り囲んでいることを示した。ICC-SP はモルモット胃で初めて報告されたが、消化管全体における存在は不明であった。そこで、粘膜機能において、ある種の類似性（活発なイオン輸送）を持つモルモット盲腸に着目して ICC-SP の証明を試みた。モルモットを始めとした草食動物の盲腸では、細菌による発酵が行われており、粘膜面からは、pH 維持のための HCO_3^- 等の分泌が行われ、発酵によって生成した脂肪酸の吸収が盛んである。この点で、盲腸は、胃や小腸と同様に活発な器官である。ICC-SP の機能については、分泌・吸収の調節への関与と、粘膜筋板の自発性収縮のペースメーカー機能が推定されているが、ICC-SP の機能に関する実験的研究は未だなく、盲腸ヒモを含まない大半の部分では、縦走筋層に乏しく、筋層全層の観察が容易であるモルモット盲腸に ICC-SP の存在を証明できたことは、ICC-SP の生理学的解析に非常に扱いやすい材料として貢献するものと期待している。

モルモット近位結腸の粘膜下神経叢の研究では、粘膜下結合組織層に、非常に発達した ICC-SP が存在することを示し、ICC-SP の微細構造を初めて明らかにした。この部位における ICC-SP は、神経節周囲のみならず、神経要素との関連が薄い結合組織中にも広く分布していた。ICC-SP の微細構造上の特徴は、カベオラ、基底膜、ミトコンドリア、中間径フィラメント、同種細胞間の gap junction などが発達しており、これまで多く報告されてきた、筋層周辺の ICC で知られている、筋細胞に近い ICC の細胞型と同じ特徴を示すことが認められた。また、非常に特徴的な所見として、複数の ICC-SP が、突起部分で豊富な gap junction によって結合し、束状の構造を構成していることがしばしば観察された。近位結腸の主要なペースメーカー細胞は、近位結腸に特異的に分布する筋層下神経叢(Submuscular plexus: SMP)の ICC-SMP であることが広く知られており、電気生理学的な研究が多々なされている。しかし、本研究で、ICC-SMP と近い位置の粘膜下結合組織層に発達した ICC-SP の存在が示されたことは、結腸におけるペースメーカー機能の再検討を迫る重要な所見と考えている。

本研究では、これまであまり研究がなされて来なかった筋層外の ICC について、モルモット近位結腸と盲腸を用いて、形態学的特徴を明らかにしたが、これらの成果は ICC のより全体的な理解と、消化管機能全体の理解につながることを期待される。特に、本研究の材料である大腸での水分の吸収・分泌機能の制御不良は、便秘・下痢など身近な消化管の病態につながる可能性も大きく、この部位の制御機構の解明は、生活の質の維持とも深く関わると考えている。