

2011年12月22日

博士学位論文審査報告書

大学名 早稲田大学  
研究科 人間科学研究科  
申請者 玉田宏美  
学位の種類 博士（人間科学）  
論文題目 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

論文審査員

主査	早稲田大学教授	小室 輝昌	医学博士（九州大学）
副査	早稲田大学名誉教授	木村 一郎	理学博士（東京大学）
副査	早稲田大学教授	山内 兄人	医学博士（順天堂大学）

本論文は、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カハールの介在細胞(Interstitial cells of Cajal:ICC) について、免疫組織化学的および電子顕微鏡的観察により形態学的解析を行ったものである。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が、本研究では、筋層外の ICC に焦点を当て、①モルモット近位結腸漿膜下(subserosa:SS)の ICC-SS ②モルモット盲腸粘膜下神経叢(submucosal plexus:SP)の ICC-SP ③モルモット近位結腸粘膜下神経叢の ICC-SP について詳細な研究を行い、世界的にも全く新しい知見を得たものである。

ICC-SS は、漿膜の中皮細胞と縦走筋層との間に位置する多極性の細胞で、突起間で結合して発達した二次元的なネットワークを構成しており、微細構造上はカベオラ、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 の特徴を示すことを明らかにしている。他の細胞との連絡に関しては、縦走筋層内の ICC-LM と層を越えて gap junction によって結合するとともに、縦走平滑筋細胞とは、gap junction や peg-and-socket で結合している様子を観察している。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

位結腸固有の機能である、水分・電解質の吸収と関連があるものと推測している。粘膜から吸収された水分や電解質は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・リンパ管には収縮要素が発達していない。水分の吸収に伴う管壁全体の膨潤を、結腸の管壁最外層に分布する 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て、水分輸送を促進する可能性を、作業仮説として提唱している。

モルモット盲腸の研究では、全載伸展標本を用いた免疫染色像の立体再構築三次元的解析により、粘膜下神経叢に ICC-SP が付随して存在することを初めて明瞭に示した。ICC-SP の存在については、モルモット胃での短報があったが、それが局所的例外的なものか、消化管に一般的に存在するものかは不明であった。そこで、粘膜機能において、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 の証明を試みたものである（モルモットを始めとした草食動物の盲腸では、バクテリア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  $\text{HCO}_3^-$  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）。

ICC-SP の機能については、粘膜における分泌・吸収の調節への関与と、粘膜筋板の自発性収縮への関与が推定されるが、ICC-SP に関する機能的実験は未だ報告されていない。縦走筋が盲腸ヒモとして偏在す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ことが期待される。

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 の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る。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示された。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 であることが電気生理学的な研究から証明されている。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細胞の再検討を迫る重要な所見と考えられる。

本論文を構成する研究は、それぞれ以下の学術論文として国際的専門誌に掲載、あるいは掲載予定である。

[1] Aranishi H, Kunisawa Y, Komuro T : Characterization of interstitial cells of Cajal in the subserosal layer of the guinea-pig colon. *Cell Tissue Res* 335: 323-329 (2009) (註 Aranishi は Tamada の旧姓)

[2] Tamada H, Komuro T : Three-dimensional demonstration of the interstitial cells of Cajal associated with the submucosal plexus in guinea-pig caecum. *Cell Tissue Res* 344:183–188 (2011)

[3] Tamada H, Komuro T : Ultrastructural characterization of interstitial cells of Cajal associated with the submucosal plexus in the guinea-pig proximal colon. *Cell Tissue Res* (in press)

以上の事由により、博士(人間科学)の学位を授与するに充分値するものと認めた。

以 上