



Title	食道拡張症を来す新変異マウス（101/b）の遺伝学的，病理学的，及び薬理学的研究
Author(s)	畑中，利弘
Citation	大阪大学，1985，博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/34872">https://hdl.handle.net/11094/34872</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">＜a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"&gt;https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> >大阪大学の博士論文について</a>をご参照ください。

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏名・（本籍）	はた 畑	なか 中	とし 利	ひろ 弘
学位の種類	医	学	博	士
学位記番号	第	6709	号	
学位授与の日付	昭和60年	2月	26日	
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当			
学位論文題目	食道拡張症を来す新変異マウス（101/b）の遺伝学的，病理学的， 及び薬理学的研究			
論文審査委員	（主査）			
	教授	森	武貞	
	（副査）			
	教授	坂本	幸哉	教授 近藤 宗平

## 論文内容の要旨

### （目 的）

ヒトにおいて，食道アカラシアは，専門の弛緩欠如を特徴とする食道機能性疾患の代表的なものである。本症の多くは散発例で，稀に家族性に発生するものがあり，遺伝的要因の関与も示唆されている。本症の成因解明のための動物実験では，イヌ，ネコを用いて，下部食道壁内神経を薬剤で破壊することにより食道アカラシア類似の病態を，作り出すことが主要な方法とされてきた。しかし，1978年になって，遺伝的に頻回の嘔吐，著明な食道拡張等，ヒト食道アカラシア酷似の症状をきたす変異マウス（101/b）が，野村により発見された。もし，この変異マウスが，ヒト食道アカラシアの疾患モデル動物となるなら，本疾患の病因解明の足がかりとしての意義は極めて大きい。この目的のために，101/b 変異マウスについて，その遺伝，病理，薬理学的特性を，正常マウスと比較検討し，本マウスにおける食道拡張症の病態生理について基礎的研究を行った。

### （方 法）

1978 年より継代維持していた 101 マウスの一部に常染色体劣性に食道拡張症が，自然発生することを，放射線基礎医学教室野村大成が発見し，101/b と名付けた。また，正常群として C57BL/6J-1 マウスを用いた。

#### 1) 食道 X 線透視

透視前夜より，マウスには固型飼料を与えず，水のみを与えた。X 線透視は，Avertine 麻酔下で経口的に胸部食道内腔へビニールチューブを挿入し，60%ウログラフィンを注入しながら行い，食道拡張の有無及び，食道から胃への通過状況を調べた。

## 2) 病理組織学的検索

101/b マウス 210 匹, C57BL/6J-1 マウス 254 匹及びその他 5 系統のマウスについて, 生後11ヶ月以上のものをを用いた。肉眼的解剖を行い, さらに 101/b マウス及び, C57BL/6J-1 マウスについては, HE 染色を施行し, 組織学的検索を行った。下部食道壁内神経叢及び, 神経細胞数を比較検討するため, コリンエステラーゼ, メチルグリーン二重染色を施行した。標本の中より, 食道胃境界領域が明瞭に観察できるものを, 1 個体につき 5 枚を選び, 下部食道壁内における神経細胞数を数えた。

## 3) 食道内圧測定

Clark らの方法に準じ, Avertine 麻酔下に頸部食道に切開を加え, 胸部食道内へビニールチューブを挿入し結紮固定した。また上腹部にも切開を加え, 前胃大彎側よりビニールチューブを挿入し, 胃外嚢を作成した。食道側チューブより一定速度 ( $0.33 \text{ ml/min}$ ) で蒸留水を送り, 圧測定計に連結し水柱の高さの変化にて下部食道括約筋の緊張の変化が測定できるようにした。呼吸等が安定した状態で, 食道内圧を測定, 各種薬剤による変化を見た。

### (成 績)

## 1) 発生率及び遺伝性

101/b マウスでは, 210 匹中 73 匹が著明な食道拡張症を示し, 年令とともに, その頻度は増加した。しかし, C57BL/6J-1 及び, 他の 5 種のマウスでは, 一匹も食道拡張症を示さなかった。C57BL/6J-1 との交配により, 常染色体劣性遺伝することがわかった。

## 2) 肉眼的所見

101/b 食道拡張マウスでは, 正常群の胸部食道の 10~20 倍と著明に拡張し, またその拡張部位は, 噴門部のすぐ口側より起り連続的であった。

## 3) 食道造影所見

101/b 食道拡張群では, 著明に拡張した食道が造影され, 食道の蠕動運動が見られるにもかかわらず, 食道から胃への通過が障害されていた。また, 食道下端において, ヒト食道アカラシアに見られる Tapered Narrowing を示した。

## 4) 組織学的所見

HE 染色上 101/b 食道拡張群では, 拡張部の筋層の変化及び, 下部食道括約筋の変性, 肥厚は認めず, また粘膜面にも特記すべき変化を認めなかった。下部食道壁内神経細胞数は, C57BL/6J-1 マウスで平均 4.76 個なのに対し, 101/b 群は平均 1.5 個と有意に少なく, 拡張する以前に細胞数の減少が存在することがわかった。

## 5) 食道内圧

101/b 食道拡張群, 非拡張群及び, C57BL/6J-1 食道静止圧の平均は, 各々 176.6, 89.0, 62.3 mm H<sub>2</sub>O であり, 101/b 食道拡張群が他の二群に対し有意に高い値を示した。また, 101/b マウスでは食道拡張がまだ起っていないもので, すでに高い内圧を示すものもあった。

101/b 拡張群では, 硫酸アトロピン, イソプロテレノール投与により, 食道から胃への通過障害が消失し, 食道内圧は降下した。

(総括)

1. 常染色体劣性に食道拡張症を発生する変異系マウス 101/bを用い病理学的、薬理学的研究を行った。
2. X線写真像、肉眼的解剖所見もヒト食道アカラシアの病態に酷似しており、病理学的にも下部食道における壁内神経細胞数の減少が認められた。
3. 本マウスの食道拡張症は、ヒトの場合と同様、下部食道括約筋の弛緩欠如による通過障害のため代償的に生じたものである。

### 論文の審査結果の要旨

本研究は、大阪大学医学部で発見された食道拡張を来たす新変異マウスの病態が、食道下部壁内神経叢の減少に基因する弛緩不全であることを証明したものである。これは、ヒト食道アカラシアの病態に一致しており、本疾患の病因解明に寄与するところが大きく、学位に値する。