

Title	Disturbed pyloric motility in Ws/Ws mutant rats due to deficiency of c-kit-expressing interstitial cells of Cajal
Author(s)	中間, 昭弘
Citation	大阪大学, 1999, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/41151">https://hdl.handle.net/11094/41151</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"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

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

Osaka University

氏 名	中 間 昭 弘
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 1 4 3 0 7 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 11 年 3 月 3 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 2 項該当
学 位 論 文 名	Disturbed pyloric motility in <i>Ws/Ws</i> mutant rats due to deficiency of <i>c-kit</i> -expressing interstitial cells of Cajal. (カハール介在細胞を欠損する <i>Ws/Ws</i> 突然変異ラットにおける幽門運動異常)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 堀 正二 (副査) 教 授 北村 幸彦 教 授 松澤 佑次

## 論 文 内 容 の 要 旨

### [目的]

カハール介在細胞は今世紀初めにカハールによって記述された消化管に存在する小細胞である。局所における消化管運動調節はマイスナー、アウエルバッハの神経節細胞、平滑筋細胞およびこのカハール介在細胞の三種の細胞が協調することによってなされると考えられているが、カハール介在細胞の機能の詳細については適切な欠損動物が知られていないこともあり、明らかにされていなかった。

近年になって Ward, Huizinga らがカハール介在細胞が原癌遺伝子である *c-kit* を発現していること、*c-kit* 突然変異マウスではカハール介在細胞の減少と消化管の自律運動の異常が見られることを報告し、カハール介在細胞の機能解析のためのモデルとして *c-kit* 突然変異動物が注目されている。

一方、*c-kit* 突然変異動物である *W/W<sup>v</sup>* マウスでは胃内への著明な胆汁逆流現象が報告されている。今回我々はこの胆汁逆流現象が、カハール介在細胞の減少による幽門運動障害に起因する可能性があるものと考え、同じく *c-kit* 突然変異動物である *Ws/Ws* ラットを用いて検討を行った。

### [方法ならびに成績]

1. 90日齢の *Ws/Ws* および正常ラットを対象とし、*c-kit* の細胞外ドメインを認識する cRNA プローブを用いて *in situ* ハイブリダイゼーションを行って幽門部におけるカハール介在細胞数を検討した。2. 90日齢の *Ws/Ws* および正常ラットを対象とし、絶食時、摂食時の胃内総胆汁酸量を測定してそれぞれの胆汁逆流量を検討した。3. *Ws/Ws* および正常ラットを対象とし、それぞれのラットを麻酔後、開腹して直視下に 8Fr. の感圧プローブを挿入し、内圧を測定した。ラットを対象とした Direct Manometry 法は他に例をみないため、基礎的検討として胃、幽門、十二指腸での内圧波形の比較、日齢の変化による内圧波形の変化を検討した後、90日齢のラットを用いて空腹時、摂食時の幽門内圧波形を検討した。また、記録したそれぞれの波形についてイメージアナライザを用いた定量的な検討を行った。

上記の実験の結果、以下の結果を得た。1. *Ws/Ws* ラットの幽門部における 1 mm<sup>2</sup> あたりのカハール介在細胞数

は4で正常ラットの237に対し著明な減少が認められた。2. 摂食時の *Ws/Ws* ラットの胃内総胆汁酸量は3583 nmolで正常ラットの199 nmol に対し著明に増加していた。また絶食時には *Ws/Ws*, 正常ラットとも摂食時よりも胃内総胆汁酸量は増加していた。3. 90日齢の *Ws/Ws*, 正常ラットとも幽門部では胃, 十二指腸に比べて高い内圧が記録され, 測定部位の分別が容易であった。14日齢から90日齢までのラットでの幽門内圧波形を比較したところ, いずれの日齢でも摂食時, 空腹時とも同様の波形が得られた。幽門部での内圧を比較したところ, 摂食時では正常ラットの幽門内圧波形はヒトで記録されるものと同様の波形として記録されるのに対し, *Ws/Ws* ラットの幽門内圧波形は持続時間の短い棘波として記録された。両者の内圧の最高値および周波数は同等であった。空腹時の正常ラットの内圧波形は摂食時のものと異なり, 棘波の集合として記録された。空腹時の *Ws/Ws* ラットでは摂食時と同様に内圧波形は棘波として記録されたが, その周波数は摂食時と比較して減少していた。つぎにイメージアナライザを用いて内圧波の積分値を求めた。内圧の絶対値はプローブの微妙な角度変化によって一定しないため, それぞれの収縮の最高値を用いて補正した値を Cumulative Pressure として幽門収縮の仕事率の指標とした。得られた Cumulative Pressure は摂食時で *Ws/Ws* ラットが0.113, 正常ラットが0.259であった。

#### [総括]

*c-kit* 突然変異動物である *Ws/Ws* ラットにおいて幽門部におけるカハール介在細胞の減少と著明な胃内への胆汁逆流の存在が明らかとなった。幽門内圧の検討では *Ws/Ws* ラットにおいていずれの条件においても正常ラットと比較して仕事率の低下がみられ, 幽門運動の障害が証明された。この仕事率の低下は胃内の総胆汁酸量の上昇と相関しており, 幽門運動異常が胆汁逆流現象の一因となっていることが示唆された。摂食時の幽門内圧波形の比較では *Ws/Ws* ラットの波形は正常ラットのものに比べて最高圧は同等ながら持続時間が短く, カハール介在細胞が平滑筋細胞の収縮の協調に重要な役割を果たしていることが示唆された。

## 論文審査の結果の要旨

本研究論文はカハール介在細胞を欠損する *Ws/Ws* 突然変異ラットにおける幽門運動異常を詳細に検討したものである。近年カハール介在細胞が原癌遺伝子である *c-kit* を発現していることが明らかとなり, カハール介在細胞の機能解析のためのモデルとして *c-kit* 突然変異動物が注目されている。本研究では *c-kit* 突然変異動物において認められる胆汁逆流現象の原因として幽門機能に着目し, 幽門部におけるカハール介在細胞数と幽門運動について検討している。その結果, *Ws/Ws* ラットの幽門部におけるカハール介在細胞の減少と幽門内圧波形の異常および幽門運動の仕事率の低下が証明され, 幽門運動異常が *c-kit* 突然変異動物における胆汁逆流現象の一因となっていることが示された。

生理的条件下でのカハール介在細胞と消化管運動異常の関係を初めて明らかにしたという点で本研究は非常に意義深く, 学位の授与に値すると考えられる。