Osaka University Knowledge Archive

Title	Disturbed gastrointestinal motility and decreased interstitial cells of Cajal in diabetic db/db mice
Author(s)	山本, 貴洋
Citation	大阪大学, 2008, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/49009
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、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

【84】

氏　　名	山　本　貴　洋（やま もと たか ひろ）
博士の専攻分野の名称	博　士（医　学）
学　位　記　番　号	第　２１８７４　号
学 位 授 与 年 月 日	平成 20 年３月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第４条第１項該当 医学系研究科未来医療開発専攻
学　位　論　文　名	Disturbed gastrointestinal motility and decreased interstitial cells of Cajal in diabetic *db/db* mice （糖尿病マウス *db/db* における消化管運動障害とカハールの介在細胞の減少）
論 文 審 査 委 員	（主査） 教　授　林　　紀夫 （副査） 教　授　青笹　克之　　教　授　下村伊一郎

論 文 内 容 の 要 旨

〔　目　　的　〕

糖尿病はしばしば消化管運動障害を引き起こし、腹部膨満感、嘔気、嘔吐、便秘などの症状が出現するだけでなく、消化管からの糖吸収を不規則にさせ、血糖コントロールを不良にする。糖尿病性消化管運動障害は２型糖尿病の約30%に発生すると考えられており、以前より神経障害がその原因と考えられてきたが、相反する報告もある。一方、消化管カハールの介在細胞（interstitial cells of Cajal、以下 ICC）は消化管自律運動のペースメーカー細胞で、受容体型チロシンキナーゼである KIT を発現し、ICC の発生・分化は周囲組織中の KIT リガンド stem cell factor（以下 SCF）による調節を受けている。今回、２型糖尿病性消化管運動障害における ICC の関与を検討するため、２型糖尿病モデルマウスを用いた解析を行った。

〔　方法ならびに成績　〕

【方法】２型糖尿病モデルマウスとしてレプチン受容体に変異を持つ C57BL/Ksj-*db/db* マウスを用い、コントロールはヘテロ変異の *db/+m* マウスとした。１）胃排出率はマウスを終夜絶食とした後、餌を１時間自由摂取させたときの餌摂取重量と、摂取開始から２時間 30 分後の胃内餌残存重量から算出した。２）全消化管通過時間は、マウスを終夜絶食とした後、エバンスブルー液を経口投与し、肛門から排泄されるまでの時間として測定した。３）近位・遠位小腸の自律運動を張力トランスデューサーで測定した。４）胃前庭部・近位小腸・遠位小腸・中部大腸の ICC を消化管筋層での KIT 免疫染色陽性細胞として同定し、この面積を算出した。５）SCF 遺伝子の発現量を定量的リアルタイム RT-PCR で検討した。

【結果】５週齢の *db/db* マウスはコントロールマウスに比して軽度体重が増加していた（$p<0.0001$）が、空腹時血糖には変化を認めなかった。一方、12 週齢の *db/db* マウスはコントロールマウスに比して体重は約２倍となり（$p<0.0001$）、空腹時血糖は約４倍であった（$p=0.0003$）。これより、*db/db* マウスは５週齢以後に糖尿病を発症し、12 週齢には肥満を伴う糖尿病を発症していることを確認した。

12 週齢の *db/db* マウスはコントロールマウスと比較して、１）胃排出率は低下し（$p<0.001$）、２）全消化管通過

時間は延長し（p＜0.01）、３）近位・遠位小腸の腸管自律運動は不規則であった。４）５週齢の *db/db* マウスはコントロールマウスと比較して、胃前庭部・近位小腸・遠位小腸・中部大腸の筋間・筋層内 ICC 面積に変化を認めなかった。一方で、12 週齢の *db/db* マウスはコントロールマウスと比較して、胃前庭部の筋間・筋層内 ICC 面積（前者 p＜0.01、後者 p＜0.001）、近位小腸の筋間・筋層内 ICC 面積（前者 p＜0.001、後者 p＜0.001）、遠位小腸の筋間・筋層内 ICC 面積（前者 p＜0.005、後者 p＜0.001）、中部大腸の筋間・筋層内 ICC 面積は減少した（前者 p＜0.01、後者 p＜0.001）。５）５週齢の *db/db* マウスはコントロールマウスと比較して、胃前庭部・近位小腸・遠位小腸・中部大腸における SCF 遺伝子の発現量に変化を認めなかった。一方、12 週齢の *db/db* マウスはコントロールマウスと比較して、近位小腸・遠位小腸・中部大腸における SCF 遺伝子の発現量が低下した（p＜0.05）。

〔 総　　括 〕

本検討により、２型糖尿病モデルマウス *db/db* での消化管運動障害と消化管 ICC の減少が示された。２型糖尿病性消化管運動障害における ICC の関与が示唆された。さらに、ICC の減少は周囲組織からの SCF の供給低下により生じた可能性も示唆された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

消化管運動障害は２型糖尿病の約 30%に発生する。一方、消化管カハールの介在細胞（以下 ICC）は消化管自律運動のペースメーカー細胞で、KIT を発現し、ICC の発生・分化は周囲組織の KIT リガンド SCF による調節を受けている。２型糖尿病性消化管運動障害における ICC の関与を明らかにするために、２型糖尿病モデルマウス *db/db* を用いて、胃排出率、全消化管通過時間、小腸自律運動、消化管 ICC 面積、SCF 遺伝子発現量を検討した。*db/db* マウスでは、胃排出率の低下、全消化管通過時間の延長、小腸自律運動の不規則性、消化管 ICC 面積の減少、小腸・大腸における SCF 遺伝子発現量の低下を認めた。本検討により、*db/db* での消化管運動障害と ICC の減少が示され、ICC 減少が周囲組織の SCF 低下により生じた可能性が示唆された。以上の内容は学位の授与に値すると考えられる。