



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	<a href="https://hdl.handle.net/11094/49009">https://hdl.handle.net/11094/49009</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=" <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">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	山本貴洋
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テ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つた。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つた。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。