



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。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

氏 名	やまもと たかひろ 山 本 貴 洋
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 2 1 8 7 4 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 <i>db/db</i> mice (糖尿病マウス <i>db/db</i> 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。