



A deficiency of gastric interstitial cells of Cajal accompanied by decreased expression of neuronal nitric oxide synthase and substance P in patients with type 2 diabetes mellitus

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2013-08-27 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 岩崎, 央彦 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/348

学位論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨

学位記番号	医博第 491号	学位授与年月日	平成19年 3月14日
氏 名	岩 崎 央 彦		
論文題目	<p>A deficiency of gastric interstitial cells of Cajal accompanied by decreased expression of neuronal nitric oxide synthase and substance P in patients with type 2 diabetes mellitus (Ⅱ型糖尿病患者の胃筋層のカハールの介在細胞の減少および neuronal nitric oxide synthase および substance P の発現の低下)</p>		

博士(医学) 岩 崎 央 彦

論文題目

A deficiency of gastric interstitial cells of Cajal accompanied by decreased expression of neuronal nitric oxide synthase and substance P in patients with type 2 diabetes mellitus

(Ⅱ型糖尿病患者の胃筋層のカハールの介在細胞の減少およびneuronal nitric oxide synthase およびsubstance P の発現の低下)

論文の内容の要旨

〔はじめに〕

消化管の蠕動は、適切な消化・吸収に不可欠のものであり、消化管平滑筋により営まれる。消化管運動の調節メカニズムは末梢性、中枢性共に様々な検討がなされて来たが、近年、消化管平滑筋層内に存在する、カハールの介在細胞 (interstitial cells of Cajal : ICC) が中心的役割を果たす事が明らかとなった。このICCは、筋層内の神経とネットワークを密に形成し、神経性あるいはホルモン性の指令を統合・制御していると考えられている。偽性腸閉塞や、ある種の便秘状態など、消化管の運動障害を来す疾患で、ICCの形態変化や数の減少が報告されている。一方、ICCには興奮性または抑制性神経支配に関連した substance P (SP) や neuronal nitric oxide synthase (nNOS) が発現し、これらは消化管運動の制御に関わるとされている。本研究では、糖尿病性胃腸症の発症メカニズムの一端を明らかにする事を目的とし、胃平滑筋層内ICC及びSP、nNOSの発現を糖尿病患者において検討した。

〔材料ならびに方法〕

胃癌で胃切除を受けたⅡ型糖尿病患者(HbA1c 5.9%以上)44名(以下、糖尿病群)と、非糖尿病患者(HbA1c 5.8%以下)79名(以下、対照群)の胃前庭部筋層パラフィンブロック検体に免疫組織染色を施行した。連続切片標本で、c-Kitおよびmast cell tryptase (AA1) の抗体を用いて免疫組織染色を施行した。c-Kit陽性細胞数からAA1陽性細胞数を減算した数をICC数と定義した。光学顕微鏡観察下に筋層内のinner circular muscle (CM) とmyenteric plexus (MP) でのICC数を測定し、対照群と糖尿病群で比較した。糖尿病群はHbA1c値により、さらにmild DM(軽～中等症糖尿病)群 (5.9～7.9%) 及び severe DM(重度糖尿病)群 (8.0%～) の二群に分けた。更にc-Kitと、nNOSまたはSPの共局在を評価する目的で、胃前庭部筋層凍結切片標本を用いた二重染色を行い共焦点顕微鏡により評価した。

〔結果〕

性差の有無を検討するため、対照群79名に関して男性51名、女性28名のICC数を比較したところ男性で有意に高い数値を示した(男性 $147.4 \pm 11.4/2.5 \text{ mm}^2$, 女性 $104.8 \pm 9.8/2.5 \text{ mm}^2$, $p < 0.05$)。性差を認めた事と、女性の検体数が少ないため、以下の検討は男性検体で行った。

CMにおける平均ICC数は対照群 $147.4 \pm 11.4/2.5 \text{ mm}^2$ 、軽～中等症糖尿病群 $122.4 \pm 13.1/2.5 \text{ mm}^2$ 、重度糖尿病群 $66.1 \pm 23.3/2.5 \text{ mm}^2$ であり、重度糖尿病群の平均ICC数は対照群と比較して低下していた ($p < 0.05$)。これに対し、MPにおけるICC数は三群間で有意差を認めなかった。ICC数を糖尿病の罹病期間や網膜症・神経障害・腎障害等の合併症の有無を指標とした評価では、有意な差は確認出来なかった。一方、c-Kitと、nNOSまたはSPの共局在評価では、nNOS及びSPの発現も、c-Kit+nNOSと、c-Kit+SPの共

局在でも糖尿病群で有意な低下が認められた。

〔考察〕

本研究で得られた知見は、糖尿病モデル動物で報告されてきた消化管筋層内のICC、nNOSやSPの発現低下の報告をヒトにおいて初めて支持するものであった。これらの因子の発現は、HbA1cを指標とする血糖コントロールの状態と関連していた。ICC数に男女差を認めたが、慢性便秘症や過敏性腸症候群などの腸管運動障害は女性の罹患率が高いことと関連する可能性も考えられ、今後の検討課題である。

〔結論〕

重度な糖尿病患者では、胃平滑筋層内のICC、nNOS、SPは有意に低下していた。糖尿病患者におけるこうした変化は糖尿病性胃腸症の発症要因の一つとなる可能性が考えられた。

論文審査の結果の要旨

消化管の蠕動は、適切な消化・吸収に不可欠のものであり、消化管平滑筋により営まれる。消化管運動の調節メカニズムは末梢性、中枢性共に様々な検討がなされて来たが、近年、消化管平滑筋層内に存在する、カハールの介在細胞 (interstitial cells of Cajal: ICC) が中心的役割を果たす事が明らかとなった。このICCは、筋層内の神経とネットワークを密に形成し、神経性あるいはホルモン性の指令を統合・制御していると考えられている。偽性腸閉塞や、ある種の便秘状態など、消化管の運動障害を来す疾患で、ICCの形態変化や数の減少が報告されている。一方、ICCには興奮性または抑制性神経支配に関連した substance P (SP) や neuronal nitric oxide synthase (nNOS) が発現し、これらは消化管運動の制御に関わるとされている。申請者は、糖尿病性胃腸症の発症メカニズムの一端を明らかにする事を目的とし、胃平滑筋層内ICC及びSP、nNOSの発現を糖尿病患者において検討した。

〔材料ならびに方法〕

胃癌で胃切除を受けたⅡ型糖尿病患者(HbA1c 5.9%以上)44名(以下、糖尿病群)と、非糖尿病患者(HbA1c 5.8%以下)79名(以下、対照群)の胃前庭部筋層パラフィンブロック検体に免疫組織染色を施行した。連続切片標本で、c-Kitおよびmast cell tryptase (AA1) の抗体を用いて免疫組織染色を施行した。c-Kit陽性細胞数からAA1陽性細胞数を減算した数をICC数と定義した。光学顕微鏡観察下に筋層内のinner circular muscle (CM) とmyenteric plexus (MP) でのICC数を測定し、対照群と糖尿病群で比較した。糖尿病群はHbA1c値により、さらにmild DM(軽～中等症糖尿病)群(5.9～7.9%)及びsevere DM(重度糖尿病)群(8.0%～)の二群に分けた。更にc-Kitと、nNOSまたはSPの共局在を評価する目的で、胃前庭部筋層凍結切片標本を用いた二重染色を行い共焦点顕微鏡により評価した。

〔対象と結果〕

性差の有無を検討するため、対照群79名に関して男性51名、女性28名のICC数を比較したところ男性で有意に高い数値を示した(男性 $147.4 \pm 11.4/2.5 \text{ mm}^2$, 女性 $104.8 \pm 9.8/2.5 \text{ mm}^2$, $p < 0.05$)。性差を認めた事と、女性の検体数が少ないため、以下の検討は男性検体で行った。

CMにおける平均ICC数は対照群 $147.4 \pm 11.4/2.5 \text{ mm}^2$ 、軽～中等症糖尿病群 $122.4 \pm 13.1/2.5 \text{ mm}^2$ 、重度

糖尿病群 $66.1 \pm 23.3/2.5 \text{ mm}^2$ であり、重度糖尿病群の平均ICC数は対照群と比較して低下していた ($p < 0.05$)。これに対し、MPにおけるICC数は三群間で有意差を認めなかった。ICC数を糖尿病の罹病期間や網膜症・神経障害・腎障害等の合併症の有無を指標とした評価では、有意な差は確認出来なかった。一方、c-Kitと、nNOSまたはSPの共局在評価では、nNOS及びSPの発現も、c-Kit+nNOSと、c-Kit+SPの共局在でも糖尿病群で有意な低下が認められた。

〔考察〕

本研究で得られた知見は、糖尿病モデル動物で報告されてきた消化管筋層内のICC、nNOSやSPの発現低下の報告をヒトにおいて初めて支持するものであった。これらの因子の発現は、HbA1cを指標とする血糖コントロールの状態と関連していた。ICC数に男女差を認めたが、慢性便秘症や過敏性腸症候群などの腸管運動障害は女性の罹患率が高いことと関連する可能性も考えられ、今後の検討課題である。

以上の結果から、申請者は以下のように結論づけた。すなわち重度な糖尿病患者では、胃平滑筋層内のICC、nNOS、SPは有意に低下しており、糖尿病患者におけるこうした変化が糖尿病性胃腸症の発症要因の一つとなる可能性が考えられる。

上記の申請論文内容に対し審査委員会では以下の質問をおこなった。

- 1) ラット糖尿病モデルとはどのようなモデルか
- 2) c-Kit 陽性で、AA1 陰性の細胞はなにか
- 3) HbIAC を三群にわけているが、その合理性はどうか
- 4) 糖尿病の診断、臨床評価はどのようにおこなっているか
- 5) 糖尿病の三大兆候は、そのすべての存在した症例か
- 6) 罹病期間はどのように決めたか
- 7) 軽度の糖尿病ではこのような所見が観察されるか
- 8) カハール細胞の何%がnNOS 陽性なのか

これらの質問に対し申請者の解答は適切であり、問題点も十分理解しており、博士(医学)の学位論文にふさわしいと審査員全員一致で評価した。

論文審査担当者	主査	梶	村	春	彦
	副査	中	村	浩	淑
		副査	中	村	利
			夫		