



# TNBS誘発腸炎モデルにおける 筋原性収縮能とICC依存性自動能の障害

*Dysfunction of ICC-dependent spontaneous rhythmicity and myogenic contractility to intestinal muscularis inflammation in the TNBS-induced colitis*

尾崎 博・清末 正晴・堀 正敏  
(Hiroshi Ozaki) (Masaharu Kiyosue) (Masatoshi Hori)

東京大学大学院農学生命科学研究科獣医薬理学教室



## 背景と目的

消化管運動の主体をなす平滑筋の収縮活動は、神経や内分泌系、さらにはカハール介在細胞 (interstitial cell of Cajal ; ICC) による調節を受けている。これらに加えて最近、免疫系の細胞が消化管運動系に影響を与えることが示唆されてきている。そうした細胞の候補の1つが消化管筋層内、特に筋層間神経叢に規則的に分布するマクロファージ (腸筋層内常在型マクロファージ) である。われわれはこれまで、炎症性腸疾患 (inflammatory bowel disease ; IBD) 時にみられる筋層炎症に、この常在型マクロファージが主体的な役割を果たすことを報告してきた<sup>1)5)</sup>。

一方、IBDにおけるこの消化管運動機能障害機構を明らかにするには、消化管筋層部での各種の炎症パラメーターを経時的に解析することが重要である。本研究では、トリニトロベンゼンスルホン酸 (TNBS) 誘発結腸炎モデルラットを用いて、腸炎に伴う消化管筋層部炎症応答と消化管運動機能障害 (平滑筋収縮能とICC活性) との関係について解明することを目的とした。



## 結果

TNBS投与2日目において、粘膜上皮は脱落し、

多数の炎症性細胞の浸潤が粘膜と筋層に認められた。TNBS投与7日目、14日目と次第に炎症像は軽減した。TNBS投与2日目では、粘膜部と筋層部の両方で顕著なミエロペルオキシダーゼ (MPO) 活性の上昇が認められたが、筋層部でのMPO活性は粘膜部のおよそ1/10であった。MPO活性はその後急速に減弱したが、TNBS投与14日目でも有意に増加していた。TNBS投与2日目には、各種炎症性サイトカインのmRNA発現は、粘膜部と同様に筋層部においても顕著に増加していた。しかし、これらのmRNA発現はTNBS投与後7日目では元のレベルまで低下した。

一方、TNBS投与2日目からカルバコール収縮 (筋原性収縮) は顕著に抑制され、この抑制はTNBS投与14日目でも全く回復しなかった。これに対して、平滑筋の自発性収縮頻度 (ICC依存性自動能) はTNBS投与2日目では消失していたが、14日目ではほぼ完全に回復した。TNBS投与2日目、7日目では、ICC依存性自動能の低下に付随してc-kit陽性のICCネットワーク構造も崩壊していたが、TNBS投与14日目ではネットワーク構造の再構築が認められた (図1)。



## 考察

ハプテン誘発腸炎においては、粘膜部に匹敵する炎症応答が筋層部に存在することが明らかと

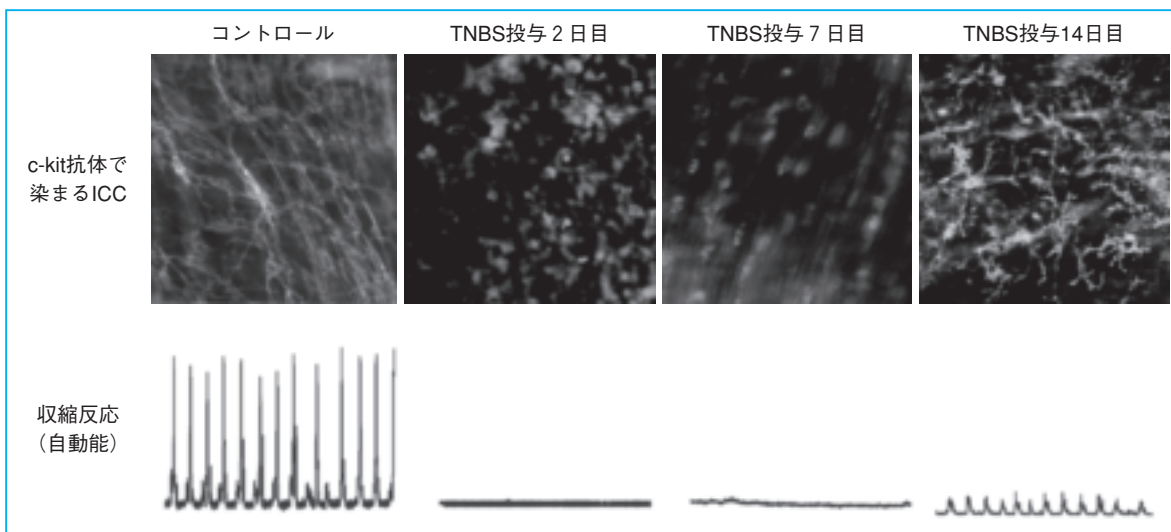


図1. ICCネットワークと平滑筋自動運動の関係

TNBS誘発結腸炎ラットから摘出した結腸のICCをc-kit抗体で染色した。ICCはTNBS処置2日および7日目には円形化し、ネットワーク構造も破壊されていた(上段)。しかし、炎症14日目には完全ではないものの回復した。炎症2日および7日目には収縮反応(自動能)は完全に消失したが、14日目に回復傾向が認められた。一方、平滑筋の収縮力(筋原性収縮)は14日目でも強く抑制されたままであった(下段)。

なったが、このとき炎症性メディエーターの発現は病態初期でのみ上昇していた。平滑筋収縮能とICC依存性自動能は、この炎症性メディエーターの産生に呼応して障害されたが、ICC依存性自動能については炎症性メディエーター消失後に回復したのに対して、平滑筋収縮能の障害は長期にわたり回復しないことが明らかになった。

#### 文 献

- 1) Ozaki H, Kawai T, Won KJ, et al : Isolation and characterization of resident macrophages from the smooth muscle layers of murine small intestine. *Neurogastroenterol Motil* **16** : 39-51, 2004
- 2) Hori M, Kita M, Torihashi S, et al : Upregulation of iNOS by COX-2 in muscularis resident macrophage of rat intestine stimulated with LPS. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* **280** : G930-G938, 2001
- 3) Suzuki T, Won KJ, Horiguchi K, et al : Muscularis inflammation and the loss of interstitial cells of Cajal in the endothelin ETB receptor null rat. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* **287** : G638-G646, 2004
- 4) Won KJ, Suzuki T, Hori M, et al : Motility disorder in experimentally obstructed intestine ; relationship between muscularis inflammation and disruption of the ICC network. *Neurogastroenterol Motil* **18** : 53-61, 2006
- 5) Won KJ, Torihashi S, Mitsui-Saito M, et al : Increased smooth muscle contractility of intestine in the genetic null of the endothelin ETB receptor ; a rat model for long segment Hirschsprung's disease. *Gut* **50** : 355-360, 2002