

### S-3-5. エンドセリン B 受容体欠損ラットの消化管平滑筋の形態と運動性について —— ヒルシュスプルング病態モデル動物の消化管の解析 ——

東京大学大学院農学生命科学研究科獣医薬理学教室、\*名古屋大学医学部解剖学教室  
尾崎博、堀正敏、唐木英明、\*鳥橋茂子

最近、エンドセリン B 受容体欠損マウスが作出されたが、このマウスが腸管神経節を欠除し、その結果下部消化管閉塞にともなう巨大結腸を呈することが明らかとなり、ヒルシュスプルング病の病因の一端が解明された。この研究をきっかけとして、以前からヒルシュスプルング病のモデル動物として系統化されていたラット (aganglionosis rat : AR ラット) が、やはりエンドセリン B 受容体を欠損することが明らかにされた (Kumagai et al., 1996)。今回我々は、ヒルシュスプルング病の消化管病態を明らかにすることを目的として、この AR ラットの消化管の解剖学的特徴ならびに運動性に関しての検討を行った。

〔結果〕 1) 神経叢と消化管の状態 : AR ラットは生後 7-10 日で死亡した。狭窄部は回腸下部にまで及び、この部位では神経叢は欠損していた。2) 平滑筋層 : 平滑筋層の厚さを対照および AR ラットで比較すると、神経叢を欠く結腸、盲腸では、輪走筋層および縦走筋層ともに AR ラットでその細胞数が増加していた。3) 収縮性 : 回腸の狭窄部とそれより上部の膨大部における高濃度 K、カルバコールおよびエンドセリン-1 による収縮を単位湿重量当たりで比較すると、狭窄部で収縮性が増大していた。大腸に関しても、狭窄部の収縮性が対照と比べ増加傾向にあった。4) 腸内フローラとマクロファージ : 回腸の消化管内容物を採取し、腸内フローラを比較した。正常ラットでは lactobacilli を主体としていたが、AR では総菌数ならびに嫌気性菌数が正常の盲腸レベルに達し、腸内フローラの正常なコントロールが行われていないことが明らかとなった。これらの変化と呼応して、回腸の粘膜下および筋層間に分布するマクロファージの増加が観察された。

〔考察〕 以上の成績から、1) AR ラットは神経叢の欠損が小腸下部にまで及ぶ重篤な病態を示す、2) 狭窄した部位の平滑筋層は肥大する、3) 狭窄した部位の平滑筋の収縮性は増大する、3) 小腸のフローラは通常では大腸に見られるパターンに変化する、さらに 4) 異常な腸内フローラを反映して免疫機能が亢進している、などが明らかにされた。以上の成績は、ヒルシュスプルング病の消化管病態管理の一助となることが期待される。