

3. GISTの発生機構

3-2. ICCs

POINT

ICCsは約100年前に神経組織学者カハールにより最初に記載されたが、最近まで必ずしも十分な研究がなされていなかった。最近になり ICCsにKITが陽性であることが示され、これまで細胞同定さえ困難であったICCsが、KITをマーカーにすることにより容易に特定できるようになり、ICCsの研究は一気に進展し、現在ではICCsは消化管自動運動のペースメーカー細胞と考えられるようになった。

スペインの高名な神経組織学者カハール(Santiago Ramon y Cajal, 1852-1934)は、1893年に消化器系組織を鍍銀法やメチレンブルー染色で染めることにより消化管筋層内、特に筋間神経叢のレベルに壁内神経と近接してネットワークを形成している細胞群をみつけた。カハールは、この細胞を一種の原始的な神経細胞と考え、自律神経系の終末部と平滑筋組織の間に介在するinterstitial cellsとして記載した。Interstitial cells of Cajal (ICCs ; カハールの介在細胞または間質細胞)は、後の研究者がこの細胞に対し名付けたものだが、当時カハールの指摘した細胞が、電子顕微鏡や免疫組織化学などで現在認識されているICCsと同一であるのかどうかについてはいまだに議論のあるところではある。すなわち、カハールが当時指摘した細胞はグリア細胞と神経突起の複合体であり、現在ICCsとして研究されている細胞を認識したものではなかったのではないかと考える。これについての真偽のほどは別にし、カハールはこの細胞が腸管運動のペースメーカーとして機能しているのではないかと想像したが、1980年代の後半になってようやく、ガラス電極を差し込む電気生理学的実験

3. GISTの発生機構

により消化管筋層内のICCsの多い部分から自発的で規則的な活動電位(緩徐波; slow wave)が記録されることがわかり, ICCsが消化管自動運動のペースメーカー細胞であるという仮説が支持された。カハールは第6回のノーベル医学生理学賞の受賞者であるが, 受賞理由はこのICCsとは直接関係はなく, 神経系が神経細胞体とその突起から構成される神経元の非連続性接触性連鎖により形成されるという“ニューロン説”を提唱したことが評価されたものである。現在, 消化管自動運動のペースメーカー細胞として, またGISTの起源となる細胞として注目を集めているICCsではあるが, 最近までカハールの業績の中では目立たないものであった。

そして1992年になって, ICCsの分布と類似した細胞に, 消化管固有の細胞としては唯一, KITが陽性であることが免疫組織化学で示された。その3年後の1995年にはICCsの分布が観察しやすい小腸筋層の剝離標本を用いて*in situ*ハイブリダイゼーションが行われ, *c-kit* mRNA発現細胞がICCsであることが確定した。これにより, KITをマーカーとしてICCsの特定が容易となったと同時に, ICCsの発生・分化についてもかなり明らかにされてきた。生後3日までの新生仔マウスに抗KIT抗体を投与するとICCsが出現しないことから, 生後3日まではICCsの分化・増殖にKITが必須であることが示され, W突然変異マウスでもICCsが欠損していることが示された。また, BALB/c系の新生仔マウスに抗KIT抗体を注射するとICCsが減少して麻痺性の腸閉塞が起こることや, W突然変異マウスにおいては消化管自動運動の障害や自動運動と同調してみられる緩徐波の消失がみられることが示された。これらの結果はICCsもSCF-KITシステムを細胞の分化・増殖に必須としており, 消化管自動運動のペースメーカー細胞であるICCsが欠損すると消化管運動異常が引き起こされることを示している。KITの機能が喪失する突然変異をもつWsラットにおいてもICCsの欠損がみられ, それに基づくと考えられる腸管自動運動の低下(図3-2)と幽門機能不全に伴う胃内胆汁逆流がみられることが報告された。

1998年にはICCsが規則的な電流変化を示して自発的収縮を起こすことが直接明らかにされ, これによりようやくICCsが消化管のペースメーカー細胞であることが証明された。このように約100年にわたり遅々として進まなかったICCsの研究をこのように一気に進展させた要因は, ICCsの

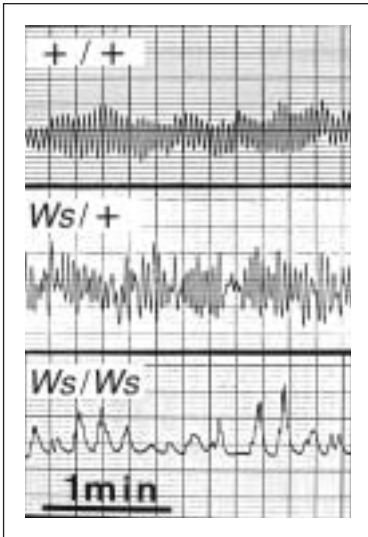


図3-2 小腸断片の収縮弛緩運動の記録

正常(+ / +)ラットでは約25回/分の規則的な収縮弛緩がみられるが、*c-kit*遺伝子に機能喪失性突然変異をもつWs/Wsラットではきわめて不規則で少ない収縮弛緩を示す。ヘテロ(Ws / +)ラットではやや不規則な収縮弛緩を示す。

マーカーとして KITがみつけれられたことによるといっても過言ではない。

結局、現在ICCsと呼ばれている細胞は、電子顕微鏡的には消化管筋層内に存在している細胞のうち、線維芽細胞様の微細構造をもち、中間細繊維、ミトコンドリア、gap junctionが豊富にみられ、平滑筋細胞や神経終末との間もしくはICCs同志で密に接している特徴を有する細胞のことで、遺伝子発現からは消化管筋層内に存在するKIT陽性の細胞として特徴づけられる。また、電気生理的には、規則的な活動電位を発生して、自発的に収縮する消化管筋層に存在する細胞といえることができる。ICCsは、胃では胃固有筋層内に比較的均等に散在性に分布し、小腸では大部分が輪走・縦走筋間(アウエルバッハの神経叢)(図3-3)と深部神経叢と呼ばれる内輪筋の粘膜下層近傍に集中して存在する。大腸では、アウエルバッハの神経叢の部分と小腸における深部神経叢に対応する粘膜下層と筋層の境界部に集中して分布している。

カハールは、ICCsを特殊な神経細胞と考えたが、現在ではこの推測は間違いであると考えられている。その根拠となる実験の1つは、ニワトリ

3. GISTの発生機構

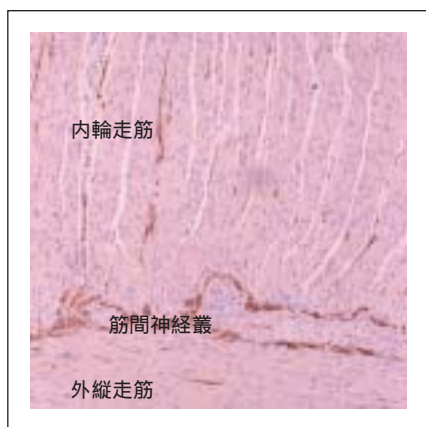


図3-3 ヒト小腸におけるICCsの局在(KITの免疫組織化学)

から腸管神経に分化する神経堤細胞を除去し、ウズラの神経堤細胞を移植するというキメラ腸管を作るもので、ニワトリの消化管に発生した腸管壁内神経節はウズラ由来であったが、KIT陽性のICCsはすべてニワトリ由来であったことから、ICCsは神経堤由来ではないことが示された。別の実験では、マウス胎児の小腸におけるKIT陽性細胞の発生が詳しく調べられ、胎生期の腸管外周部の未分化間葉系細胞にはKITが発現しており、KITの発現が持続するものがICCsに、KITの発現が消失するものが平滑筋になることが示され、ICCsの起源は平滑筋と共通の前駆細胞である腸管固有の間葉系細胞と考えられている。

ICCsの中には、ペースメーカー細胞としてではなく神経伝達物質の受容体を有して自律神経と平滑筋の間で神経伝達の調節をしていると考えられる細胞群もある。また分化・増殖がSCF - KITシステムに依存しない細胞群もあると考えられ、マウスとヒトでは細胞の分布やKIT依存性が異なる可能性も示唆されている。結局、現在ICCsと認識されている細胞群は必ずしも均一な性質のものでない可能性があるということになる。

ヒトの消化管運動異常を示す疾患において、ICCsの関与が報告されている。たとえばヒルシュスプルング病、肥厚性幽門狭窄症、慢性特発性小

腸偽閉塞症，極期の潰瘍性大腸炎などでICCsの減少や変性などの異常がみつけれられているが，ICCsの異常が原疾患に付随した二次性変化であるのか，または疾患の原因となる変化であるのかは明らかでなく，今後さらに詳細な検討が必要であろう。

用語解説

カハール介在細胞(interstitial cells of Cajal ; ICCs)

消化管に広く分布する小細胞で，局在の異なる3つのサブタイプに分類される。単核で長い突起をもち，神経節細胞，平滑筋細胞，あるいはICCs間にシナプス様の結合をもつ。ICCsはKIT(*c-kit*遺伝子)を発現しており，その機能分化，増殖に必須とされている。ICCs欠損により消化管自動運動障害がみられることから，消化管のペースメーカー細胞と考えられ，また，近年，GISTの起源となる細胞として注目されている。

3. GISTの発生機構

Gain-of-function mutations of *c-kit* in human gastrointestinal stromal tumors .
Hirota S , Isozaki K , Moriyama Y , et al
Science 279 : 577-580 , 1998

GISTはヒト消化管にもっともよくみられる間葉系腫瘍であるが、その分子レベルでの病因および細胞起源は不明である。5つのGISTから得た癌原遺伝子受容体チロシンキナーゼ(KIT)をコードする*c-kit*遺伝子の塩基配列決定により、膜貫通領域とチロシンキナーゼ領域の間の領域(傍細胞膜領域)に突然変異が存在することが明らかにされた。突然変異KITはすべて、リガンドであるSCFなしに構成的に活性化していた。変異*c-kit*遺伝子をトランスフェクションしたBa/F3マウスリンパ系細胞は悪性形質転換し、本突然変異が腫瘍発生に寄与することを示唆した。ICCsの発生がSCF-KIT相互作用に依存し、GISTと同様にICCsがKITおよびCD34を発現することから、GISTはICCsに由来する可能性が考えられた。

Recommended Readings 6 ■