

スunksの消化管形態の巨視的観察と消化・吸収研究における スunksの可能性

高橋 徹¹⁾・原 朋美¹⁾・登川 真理¹⁾・川田 由香¹⁾・織田 銑一²⁾

¹⁾美作大学生生活科学部食物学科・²⁾名古屋大学大学院生命農学研究科生命技術科学専攻

1. はじめに

スunksは、食虫目 (Insectivora) トガリネズミ科 (Soricidae) ジネズミ亜科 (Crocidae) ジャコウネズミ属 (*Suncus*) に位置づけられる約 20 種類の中の 1 種である (織田, 1989)。胸部側壁にジャコウ腺 (臭腺) を持つことから日本ではジャコウネズミと呼ばれている (織田, 1989)。野生スunksの生息域は広く、東からグアム島、東南アジア、南アジア、アラビア半島、エジプト、マダガスカルまで分布しており、日本でも長崎および鹿児島、沖縄の 3 県で採集記録がある (織田, 1989)。沖縄で捕獲されたスunksに関してはアルビノ様系統も確認されている (Jogahara et al 2008)。

スunksは、マウスやラットよりも系統発生的に原始的で、よりヒトに近い新しい実験動物として 1970 年代から名古屋大学で系統が維持されてきた (織田, 1989)。スunksの有用な特徴が明らかになるにしたがい、スunksは実験動物として使用頻度が上がってきている。例えば、PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>) に掲載されているスunksを用いた論文数では、1997 年から 2007 年の 10 年間に約 3 倍程度に増加している。

スunksの特徴として、嘔吐を振盪や薬で惹起できることや、スクラーゼ欠損やインシュリン非依存性糖尿病、多動症を持つ系統があること、歯周病や脳の老化、ガン発症、ホルモンの実験動物になりうる事が挙げられる (表 1)。また、形態的な観点からは特徴的な消化管が挙げられる (織田, 1989)。本稿では、スunks消化管の巨視的な形態を記述し、スunksの実験動物としての可能性を消化・吸収研究の観点から考察する。

2. 消化管の巨視的な形態と腸内発酵

Hume 博士の消化管形態の分類によると、原始哺乳類の消化管は白亜紀から変わっておらず、1) 粘液性の唾液を分泌する小型の唾液腺、2) 小型で球形の胃、3) 短く単純な小腸、4) 爬虫類から引き継いだ小型の盲腸、5) 短くて単純な結腸が特徴である。ただし、フクロネコ科、あるいは食虫目、翼手目、肉食目の一部の種は盲腸を持たないことが知られている。また、これらの動物は、脱落した消化管上皮細胞や粘液や消化液を基質として大腸発酵を行っている (Hume 1978)。スunksの消化管の長さは対体長比 (消化管の長さ/体長) で 2/1 程度であり (Kuromaru 1980)、同じトガリネズミ科の種の 3/1-4/1 よりも短く (Steven &

Hume 1995)、肉食性であるネコの 4/1 やイヌの 5/1 よりも短い (Kuromaru 1980)。実験動物として頻繁に用いられるラットの 6/1 やブタの 15/1 と比べると、腸管の短さが際立っている (Kuromaru 1980)。しかし、消化管の重量比は他の動物と変わらないことから、太いあるいは腸壁が厚い消化管を持つことが予想される。実際にスunksの消化管形態を巨視的に観察してみると、腸管は太く、盲腸が欠損している (図 1)。また、哺乳類の消化管は小腸と大腸が括約筋で分けられているのが一般的であるが、スunksの腸管は小腸と大腸の区別が不明瞭である。普通小腸では糖、タンパク質、脂質の消化・吸収を行い、大腸では細菌による発酵が行われるため、細菌や発酵産物の移動を制御するために括約筋によって小腸と大腸を分離する必要がある。

スunksの腸管を矢状断面に腸管を切開してガラス板上に置いて透過光で巨視的観察を行ったところ、巨視的レベルでは小腸と大腸の間に括約筋が見当たらなかった (未発表 高橋)。小腸と大腸間の境界が不明瞭な野性動物の例として食虫目テンレック科テンレック属のテンレックが挙げられるが (Steven & Hume 1995)、この境界が不明瞭な種は非常に稀な例である。小腸と大腸間の境界が不明瞭なことは、大腸発酵の有無と関係があるかもしれない。

スunksの腸内細菌は、餌由来の細菌が腸管を通過するだけで、常在菌はいないと考えられている (Mitsuoka 1965)。したがって発酵は行われていないか、非常に活性が低いことが推察できる。実際に、大腸内容物からは、酢酸や酪酸、プロピオン酸などの発酵産物特有の匂いはほとんどしない。Stevens 博士と Hume 博士が、「全ての鳥類、爬虫類、ほ乳類は腸内発酵を行っている」と報告していることに鑑みると (1988)、スunksのように大腸発酵が非常に弱い実験動物は他には見当たらない。

スunksは、直腸の絨毛は低い、それ以外の腸管粘膜には腸管全体にわたって長細い絨毛が存在する (Kuromaru et al. 1980)。絨毛は大腸にも存在する種がいるため、小腸の特異的な特徴とは言えないが、短鎖脂肪酸などの発酵臭がしないことからスunksの腸管のほとんどが小腸に相当する器官と考えていいかもしれない。実験動物の小腸までの消化率を測定する目的で、小腸の遠位末端を直腸に吻合する手術を行うことがある。スunks

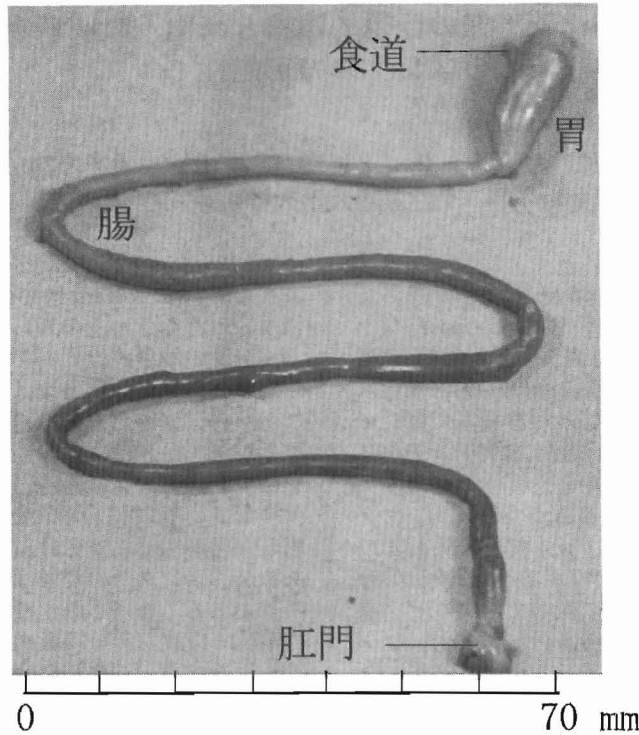


図1. スルクスの消化管（胃から肛門まで）の形態. 小腸と大腸の境界は不明瞭である。

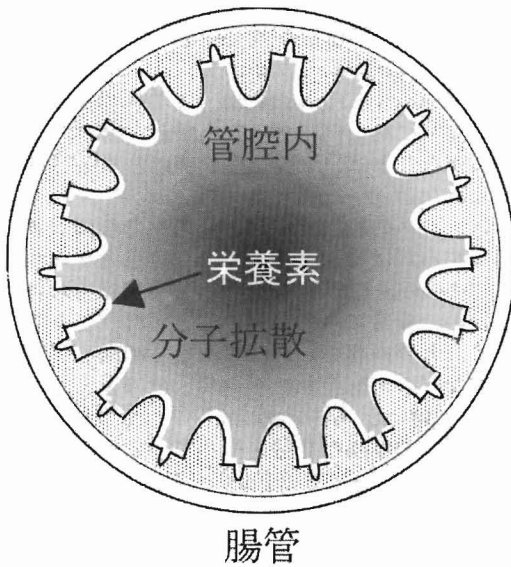


図2. 腸管管腔内の栄養素の濃度分布. 栄養素の濃度分布はハーゲンポアズイユの法則を用いた数学モデルから推定した。栄養素の濃度を色の濃さで示している。

スを用いれば、手術なしに小腸までの消化率に近い値が測定できる可能性がある。また、Hume博士が分類している原始哺乳類の中でも、小腸大腸間の不明瞭な境界などからスルクスはより原始的な種と考えられ、原始消化管の微生物発酵獲得に関わる研究に利用可能と考えられる。

大腸での発酵は脊椎動物一般的に見られる現象であり、大腸発酵によって産生される短鎖脂肪酸は血流、小腸および大腸上皮の増殖促進、粘液分泌、消化管運動、膵外分泌に関わっている(坂田 隆 & 市川宏文 1997)。すなわち、短鎖脂肪酸が存在しない場合、消化管機能の一部は通常の働きが見られなくなる。もし、スルクスの大腸発酵が乏しく、消化管内の短鎖脂肪酸の濃度が極端に低ければ、スルクスは短鎖脂肪酸の作用なしに消化管の機能をはたしていることになる。短鎖脂肪酸の生理作用と消化管機能との関係の研究にもスルクスは利用可能であろう。

3. 胃の巨視的・微視的形態

スルクスの胃の巨視的形態は、齧歯目とは異なり、むしろヒトに似ている (Kanamori et al. 1989)。齧歯目で見られる前胃部と呼ばれる部位がスルクスには存在しない (Kanamori et al. 1989)。齧歯目の前胃部は重層扁平上皮で覆われており、噴門部を覆っている (Kanamori et al. 1989)。前胃部の重層扁平上皮は発生学的には食道由来のものであると考えられている。なお、この前胃部という名称

表 1. スンクスの実験動物としての特徴

特徴	測定項目	結論	引用
嘔吐	嘔吐の有無	鎮嘔剤の研究に使用可能	Ueno et al. 1987
24 時間リズム	心拍数、体温、移動運動	全ての項目で昼夜の間に差がある	Ishii et al. 2002
スクラーゼ欠損モデル	スクラーゼ活性塩基配列決定	スクラーゼ活性欠損はスプライシングの遺伝的変異である	Ito et al. 1998
皮脂腺ガン	ステロイドに標識した放射性同位体	アントロゲンによって毛包皮脂腺ガンが誘発	Itami & Takayasu 1983
歯周疾患	エナメル・セメント境・歯槽頂間の距離、組織観察	ヒトの慢性歯周炎のモデルとして使用可能	Takata et al 1999
常在ヘリコバクター	PCR、菌数カウント、組織観察	ヘリコバクタースンクスがスンクスにおいて胃炎を誘発する	Goto et al. 2000
多動症モデル系統	体重、行動観察	多動性モデルの実験動物として使用可能	Matsuura et al. 1999
ストレプトゾトシン誘導型インシュリン依存性糖尿病モデル	糖尿病発症率、血糖値、血中インシュリン濃度、組織観察	ストレプトゾトシン誘導型インシュリン依存性糖尿病モデルに使用可能	Ohno et al. 1998
インシュリン非依存性糖尿病モデル系統	糖尿病発症率、血糖値、血中インシュリン濃度	肥満を伴わないヒトの2型糖尿病のモデルになりうる	Ohno et al. 2001
発癌	ガン誘発剤投与後のガン発症率、組織観察	ゲッ歯類とヒトの間にある発癌発症の違いを埋めるために有効	Tsubura et al. 1995
大脳皮質の老化	シナプスのCa取り込み	ほ乳動物の大脳皮質の加齢過程のモデルとして有効	Yamaguchi & Yamaguchi 1986
モチリン	モチリン遺伝子塩基配列決定、motilin mRNA発現、組織観察	スンクスはモチリン研究に適した実験動物である。	Tsutsui et al. 2008
扁桃の形態		扁桃の形態がヒトと相同	Kimura et al. 1996
十二指腸の粘液分布	組織染色による消化管上皮の観察	十二指腸の粘液は中性粘液であり、マウス、ラット、オポッサム、ヒト、霊長類、カモノハシに似ている。	Krause 1980
消化管形態	消化管長/体長、巨視的形態観察、組織観察	12種のほ乳動物の中で最も短い消化管をもつ	Kurohmaru et al. 1980
消化管形態	消化管長/体長、消化管重量/体重	ナキウサギ、ミラルディア、マウス、ラットと比べて、消化管長/体長は短い、消化管重量/体重は変わらない	Yamanaka et al. 1983

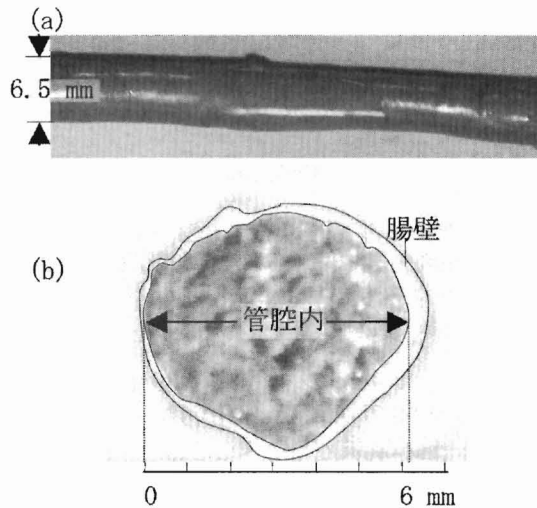


図3.スunks腸管の太さ。(a)内容物が入った状態の腸管写真.腸管の外径は6.5 mm程ある。(b)内容物が入った状態の横断写真.腸管の内径は6.0以上ある。

は、反芻動物や前胃発酵動物に用いられる「前胃」とは定義が異なる。

スunksの胃の組織学的観察では、全ての上皮が単層円柱上皮で、噴門と幽門にはそれぞれ噴門腺と幽門腺が存在しており、霊長類に近い(Kanamori et al. 1989)。スunksの胃内容物は粘液で覆われていると考えられ、胃と胃内容物は分離されやすいようである。ラットのの前胃部には粘液がないため、胃内容物が粘液で覆われていない可能性があり、この点でもスunksの胃の方がラットよりもヒトに近いと言える。また、スunksに特徴的な嘔吐は、胃内容物は粘液で覆われていることと関連があるかもしれない。

4.消化・吸収のモデルとしての腸管

消化・吸収は、栄養素が酵素や腸壁の上皮細胞に接することによって開始する。栄養素が酵素や上皮細胞に接するまでの時間は、消化管内容物(以下内容物)の混ざり具合によって規定される。分子レベルで混ざり具合を決める要因は、強力な順に、乱流による攪拌>カルマンの渦>分子拡散であるが、消化管管腔内の流れ方の様相によって、それぞれの要因が重要な場合と無視できる場合がある。そこで、我々は消化管内の流れの様相に着目した。すなわち、非ニュートン流体である消化管内容物の粘弾性特性を用いて、ハーゲンポアズイユの法則から分節運動と蠕動運動存在下での消化管内の流れを予測し、腸管内の非ニュートン流体のレイノルズ数を数学モデルから推算した。その結果、消化管内の流れは層流であり、乱流が存在しないこと、小腸ではカルマンの渦が稀に見られる可能性があるが、栄養素は消化管管腔内を主に分子拡散で移動していることが示唆された(Takahashi & Sakata 2005)。消化管管腔内を分子

拡散する時間は経上皮輸送での時間と比べると十分に長いことが推測される(Takahashi & Sakata 2005)。これを基に消化・吸収を考えると、吸収速度は経上皮輸送よりも栄養素の消化管管腔内の挙動に影響を受ける可能性が高い(Takahashi & Sakata 2005)。すなわち、吸収全体の律速要因は消化管管腔内の栄養素の分子拡散による移動速度であるという仮説が立てられる(Takahashi 2008)。

この仮説が正しければ、消化管横断面で見ると管腔内中心部に栄養素の濃度が高く、腸壁側が栄養素の濃度が薄くなる。また、栄養素の自己拡散を緩和する繊維などを腸管に入れば、管腔内中心部に栄養素の濃度はさらに高くなる(図2)。消化管管腔内の栄養素の挙動に関する記述から、以上の仮説を検証することが可能である。

消化管管腔内の栄養素の挙動を記述するためには、消化管管腔内の栄養素の分布を測定する必要があり、そのための実験には内径が大きい消化管が必須である。ラットの消化管の内径は太いところで2 mm程度であり、小さ過ぎる。スunksの消化管の内径は太いところで6 mm以上もあり(図3)、消化管管腔内の栄養素の挙動の研究に最適である。

消化生理あるいは栄養学の分野で、ラットは実験動物として最も一般的である。しかし、必ずしもラットがヒトのモデルとして適切ではない。スunksの消化管形態はラットと大きく異なるが(図4)、ヒトに近い特徴も合わせ持つことから、既に利用されている分野(表1)に加えて、消化生理学の分野においても条件によっては非常に利用しやすい実験動物であると考えている。また、進化の側面からは、食虫目であることに加えて、上述の独特な特徴も実験動物としての魅力になるのではないだろうか。

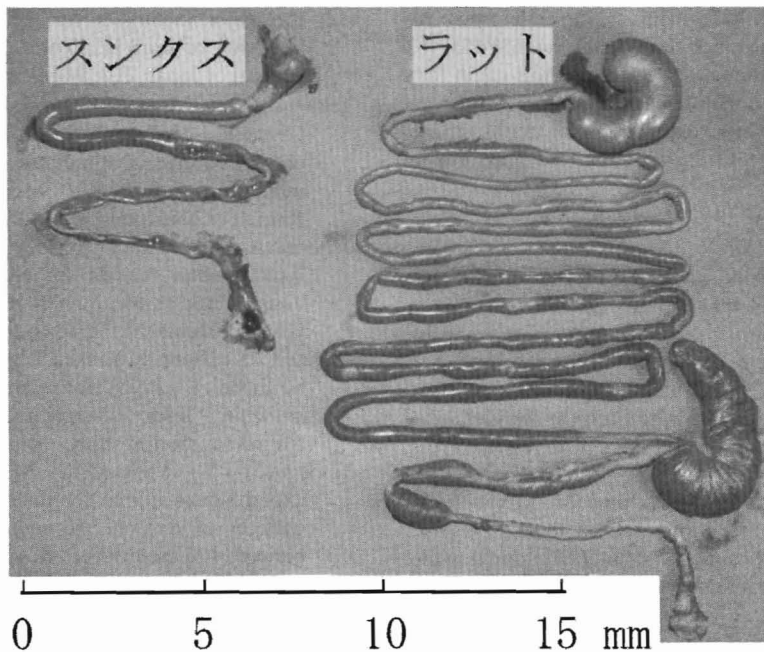


図4. スンクス消化管とラット消化管の巨視的形態の比較。

参考文献

- Ishii K, Uchino M, Kuwahara M, Tsubone H, Ebukuro S (2002) Diurnal fluctuations of heart rate, body temperature and locomotor activity in the house musk shrew (*Suncus murinus*). *Exp Anim* 51:57-62.
- Itami S, Takayasu S (1984) Serial transplantation to nude mice of an androgen-dependent pilosebaceous tumor developed in *Suncus murinus*. *Cancer Res.* 44: 5666-5669.
- Ueno S, Matsuki N, Saito (1987) *Suncus murinus*: a new experimental model in emesis research. *Life Sci* 41: 513-518.
- 織田銑一 (1989) スンクス (ジャコウネズミ)、実験動物の生物学的特性データ、ソフトサイエンス社、586-596
- Goto K, Ebukuro S, Ohashi H, Itoh T. (2000) Pathogenicity of *Helicobacter* species isolated from the stomach of the house musk shrew (*Suncus murinus*). *Comp Med* 50: 73-77.
- Hume ID (1987) 消化管の比較生物学 科学 57 : 77-83
- Ito TI, Hayashi Y, Ohmori S, Oda S, Seo H (1998) Molecular cloning of sucrase-isomaltase cDNA in the house musk shrew, *Suncus murinus* and identification of a mutation responsible for isolated sucrase deficiency. *J Biol Chem* 273: 16464-16469
- Jogahara T, Ogura G, Higa G, Ishibashi O, Oda S (2008) Survey and capture of albino-like house musk shrews (*Suncus murinus*) in Okinawa, Japan, and a preliminary report regarding inheritance of the albino-like mutation. *Mammal Study* 33: 121-124
- Kanamori Y, Nakazawa S, Kitoh J, Hoshino M (1989) The distribution of endocrine cells in the mucosa of the gastrointestinal tract of the house musk shrew, *Suncus murinus* (Insectivora). *Cell Tissue Res* 258: 365-371
- Kimura M, Tohya K, Kuki K. (1996) Laboratory suncus: a new model animal for tonsil research. *Acta Otolaryngol Suppl* 523: 20-24.
- Krause WJ (1980) A brief note on the morphological and histochemical features of the duodenal glands in 5 species of insectivore. *Anat Anz* 147: 118-124
- Kurohmaru M, Nishida T, Mochizuki K (1980) Morphological study on the intestine of the musk shrew, *Suncus murinus*. *Jpn J Vet Sci* 42: 61-71
- Matsuura A, Ohno T, Matsushima T, Namikawa T, Ishikawa A (1999) Delayed development of reflexes and hyperactive locomotion in the spontaneous mutant "waltzing" of the musk shrew, *Suncus murinus*. *Exp Anim* 48: 191-197
- Mitsuoka, T., Sega, T., Yamamoto, S. (1965) Eine verbesserte Methodik der qualitativen und quantitativen Analyse der Darmflora von Menschen und Tieren. *Zbl. Bakt. I. Orig.* 195: 455-469
- Ohno T, Kitoh J, Tanaka S, Nishimura M, Namikawa T (2001) Diabetic cataract of the musk shrew (*Suncus murinus*, Insectivora) exhibiting spontaneous non-insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM). *Exp Anim* 50: 431-433
- Ohno T, Kitoh J, Yamashita K, Ichikawa Y, Horio F,

- Terada M, Tanaka S, Namikawa T (1998) Toxin-induced IDDM (insulin dependent diabetes mellitus) in the musk shrew. *Life Sci.* 63: 455-462
- Sakata T (1987) Stimulatory effect of short-chain fatty acids on epithelial cell proliferation in the rat intestine: a possible explanation for trophic effects of fermentable fibre, gut microbes and luminal trophic factors. *Br J Nutr.* 58 95-103
- 坂田 隆, 市川宏文 (1997) 短鎖脂肪酸の生理活性. *日本油化学会誌* 46: 143-150
- Stevens CE, Hume ID (1998) The mammalian gastrointestinal tract. in *Comparative physiology of the vertebrate digestive system*, Cambridge University Press, Cambridge
- Stevens CE (1988) The mammalian gastrointestinal tract. in *Comparative physiology of the vertebrate digestive system*, Cambridge University Press, Cambridge
- Takata T, Matsuura M, Murashima M, Miyauchi M, Nikai H (1999) Periodontitis in the house musk shrew (*Suncus murinus*): a potential animal model for human periodontal disease. *J Periodontol* 70: 195-200.
- Takahashi T (2008) Cellulose. In: Cho S. (ed) *The Handbook of fiber Ingredients: Health Benefits, Food Applications, and Analysis*. CRC press, Boca Raton, Florida, US p.263-282
- Takahashi T, Sakata T (2005) Insoluble dietary fibers: the major modulator for the viscosity and flow behavior of digesta. *Foods & Food ingredients Journal of Japan* 210: 944-953
- Takahashi T, Karita S, Ogawa N, Goto M (2005) Crystalline cellulose decreases plasma glucose concentration and stimulates water absorption by increasing the digesta viscosity in rats. *The Journal of Nutrition* 135: 2405-2410
- Tsubura A, Shikata N, Oyaizu T, Takahashi H (1995) Experimental models for carcinogenesis in the house musk shrew, *Suncus murinus*, Insectivora. *Histol Histopathol.* 10:1047-1055
- Tsutsui C, Kajihara K, Yanaka T, Sakata I, Itoh Z, Oda S, Sakai T (2008) House musk shrew (*Suncus murinus*, Order: Insectivore) as a new model animal for motilin study. *Peptides online*
- Yamaguchi T, Yamaguchi M (1987) A new experimental animal for the study of age-related changes in serotonergic neuronal activity in the brain cortex. *Neurochem Res* 12: 215-219
- Yamanaka M, Matsuzaki T, Saito M (1983) Length and weight of gastrointestinal tracts of pikas, suncus, millardias, mice and rats. *Exp Anim* 32: 47-49
- Wostmann BS, Larkin C, Moriarty A, Bruckner-Kardoss E (1983) Dietary intake, energy metabolism, and excretory losses of adult male germfree Wistar rats. *Lab Anim Sci* 33: 46-50