

선천성 거대결장 및 특발성 거대결장에서 카할 세포의 역할

연세대학교 원주의과대학 외과학교실, 병리학교실*

유수영 · 고용택 · 한애리 · 정순희* · 엄민섭* · 김일호

The Role of Interstitial Cells of Cajal in Congenital Megacolons and Idiopathic Megacolons

Soo-Young Yoo, M.D., Yong Taek Koh, M.D., Airi Han, M.D.,
Soon-Hee Jung, M.D., Minseob Eom, M.D., Il Ho Kim, M.D.,

*Department of Surgery & Pathology, Yonsei University, Wonju College of Medicine
Wonju, Korea*

The etiology of several motility disorders, including persistent megacolon after definitive surgery for Hirschsprung's disease, meconium ileus which is not associated with cystic fibrosis and idiopathic megacolon, is still unclear. Interstitial cells of Cajal (ICC) are thought to modulate gut motility as gastrointestinal pace maker cells. The aim of this study was to evaluate the role of ICC in the bowel walls of the patients (n=15) who had variable motility disorders. The ICC were identified by immunohistochemical staining using an anti-C-Kit antibody and the results were compared with control specimens (n=2). The control group (G1) showed evenly distributed ICC in their bowel walls. The second group (G2, n=5) who had normal bowel movements after Duhamel procedures and the third group (G3, n=4) who had persistent megacolon after Duhamel procedures showed absent or scarcely distributed ICC in their aganglionic bowels. The ICC were identified by immunohistochemical staining using an anti-C-Kit antibody and the results were compared with control specimens (n=2). The control group (G1) showed evenly distributed ICC in their bowel walls. The second group (G2, n=5) who had normal bowel movements after Duhamel procedures and the third group (G3, n=4) who had persistent megacolon after Duhamel procedures showed absent or scarcely distributed ICC in their aganglionic bowels. Whereas ICC were evenly distributed in the ganglionic bowels of G2, they were not seen or scarcely distributed in the ganglionic bowels of G3. Two patients (G4) who suffered from idiopathic megacolon showed absence or decrease of ICC in spite of presence of ganglion cells in their colons. Four neonates (G5) who underwent ileostomy because of meconium obstruction showed absent or markedly decreased

서 론

Correspondence : Soo-Young Yoo, Dept of Surgery, Yonsei University Wonju College of Medicine, 162 Ilsandong, Wonju 220-701 Korea. Tel ; 033-741-1308, 741-0834, Fax ; 033-742-1815, E-mail : syyoo@wonju.yonsei.ac.kr

* 본 연구는 2001년 연세대학교 원주의과대학 연구비 지원에 의해 이루어진 것임.

과거 배변장애나 만성 변비증 환자에서 신경절 세포의 존재 유무는 그 진단과 치료의 중요한 지표가 되어 왔다. 그러나 선천성 거대결장을 초래하는 히르스프룽병 환자 중

ICC in the colon at the time of ileostomy and the distribution of ICC was changed to a normal pattern at the time of ileostomy closure between 39-104 days of age and their bowel motility were restored after that. The results suggest that lack of ICC caused reduce motility in the ganglionic colons and it may be responsible for the development of various motility disorders. Delayed maturity of ICC may also play a role in the meconium obstruction of neonates. (J Kor Assoc Pediatr Surg 8(2):113~118), 2002.

Index Words : Hirschsprung's disease, Idiopathic megacolon, Meconium ileus, Motility disorder, Interstitial cells of Cajal

신경절 세포가 존재하는 부위에서 근본적 수술을 시행한 이후에도 배변장애 및 중독성 장염, 근위부 거대결장증세가 지속되는 경우가 종종 있었으나 이의 원인에 대해서는 아직 확실하게 밝혀진 바가 없었다. 또한 신경절 세포는 정상인에도 장운동 장애로 인한 특발성 거대 결장증 환자나 신생아에서 전신성 낭포성 섬유증이 없이 태변성 장폐색증을 일으키는 경우에도 그 원인이나 병리 기전에 대해 확실히 규명된 바가 없었다.

카할 세포는 최초 1893년 Cajal¹이 위장관 조직 내에 작은 방추 또는 방사형의 세포가 정맥류의 돌기를 가지며 망상 구조를 이루고 있는 세포를 발견한 이래 그 발생기원과 기능에 대하여 연구가 있어왔으나 1980년대에 와서야 세포 간질의 카할 세포 (ICC)가 위장관의 자율박동을 생성함으로써 그 연동운동에 관여하는 것이 알려졌다² 1990년대에 전구 발암유전자인 c-cit이 receptor tyrosin kinase인 C-Kit을 형성하며 이 C-Kit이 ICC의 발생에 필수적이라는 것이 알려지기 시작한 이후로 이를 이용하여 여러 가지 장운동 장애의 원인을 규명하기 위한 연구들이 진행되어 왔다^{3,5}.

본 연구에서는 여러 가지 형태의 장운동 장애를 가지고 있는 환자의 결장에서 C Kit 면역 반응에 양성을 보이는 ICC 분포도를 대조군의 분포도와 비교함으로써 장운동 장애 시 ICC의 역할을 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1995년부터 2001년까지 연세대학교 원주의과대학 외과학교실에서 여러 가지 원인으로 배변 장애가 있는 소아 환자 15명을 대상으로 환자의 양상에 따라 4개 군으로 나누었다. 제 1군은 대조군으로 평상시 장 운동 장애가 없이 장중첩증 및 입과압으로 결장절제술을 받았던 두 환자의 결장 조직을 이용하여 ICC의 분포를 비교하였다.

제 2군은 히르스프룽병으로 Duhamel 술식을 받은 후에

정상적인 배변을 하는 5명의 환자였고 제 3군은 제 2군과 같은 질환으로 Duhamel 술식을 받았으나 수술후도 지속적인 배변장애 및 거대 결장증이 계속된 환자 4명을 대상으로 하였다. 제 4군은 특발성 거대 결장증으로 대장의 신경절 세포는 정상적으로 존재함에도 불구하고 만성적인 배변 불능에 의해 거대 결장증으로 총결장 제거술이 시행되었던 2명을 대상으로 하였다. 제 5군은 신생아 시기 태변성 장폐색증으로 진단되어 회장 조루술이 시행되었던 4명에서 신경절 세포의 존재를 알아보기 위해 시행했던 결장조직검사 전편과 회장 조직을 이용하여 이 군에서는 회장조루 복원술시 회장 및 결장 조직 검사를 다시 시행하여 ICC 변화를 관찰하였다.

C-Kit 면역화학 염색을 위해서는 anti-rabbit 다클론 항체 (DAKO, 미국)가 사용되었다. 염색 방법은 이미 조직이 보관되어 있던 경우는 고정되어 있던 파라핀 블록을 사용하였고, 새 조직의 경우는 조직 표본을 10% 포르말린 용액에 고정한 후 파라핀에 끼워 넣은 다음 파라핀 블록을 5mm 두께로 절편하여 사용하였다. 파라핀 고정 절편은 유리 슬라이드에 부착하여 크신렌으로 10분간 2회 처리하여 파라핀을 제거한 후 알코올로 합수한 다음 포도당으로 세척하였다. 그 다음 구연산 완충액 (PH 6.0)에 슬라이드를 담가 압력용기에 넣고 초탄파로 5분씩 3회 처리한 후 다시 5분간 트리스 완충액에서 처리하였다. 메타놀에 희석한 3% 과산화수소수에 10분동안 담가 놓아 과산화효소를 제거한 후에는 anti-rabbit 다클론 항체를 초기 항체로 사용하여 염색하였으며 4℃ 냉장기에서 12시간 숙성하였고 표준적인 과산화효소 부착 아비딘-바이오틴 복합 방법을 이용하여 면역 조직화학 염색을 시행한 후 헤마톡실린을 이용하여 대비염색을 시행하였다.

결과 판정은 광학현미경으로 점막하층 및 근육층에서 신경절 세포 및 C Kit 양성 세포의 존재 유무와 분포를 관찰하여 장 근육 사이에 위치한 신경총 주위와 장 근육의 내원형근 및 외장형근의 세포간질에 강한 적색으로 골고루 염색된 경우를 ICC의 정상 분포로 간주하여 양성으로 판단하였

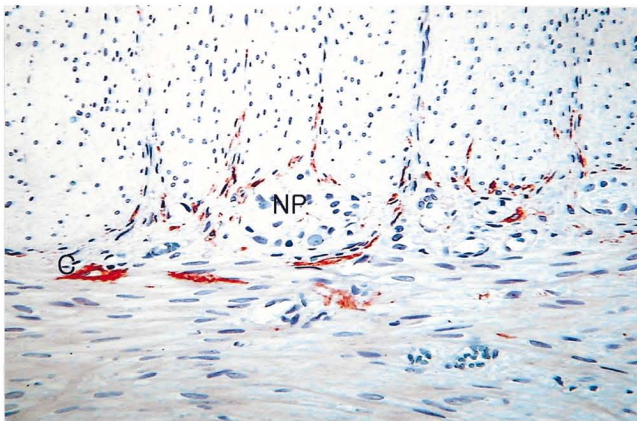


Fig. 1. A microscopic finding of control specimen shows dark red-colored C-Kit '+' cells (C) surrounding nerve plexus (NP) and dendrite projection between muscle layers ($\times 200$).

으며 양성, 음성, 감소의 판정은 대상 환자의 임상 특성이 전혀 고지되지 않은 상태에서 동일 병리학 전문의에 의해 대조군의 염색정도와 비교하여 평가되었다.

결 과

각 군에서 ICC의 분포는 표 1과 같다. 대조군의 결장에서 ICC 분포가 신경절과 신경총 주위 및 근육층에 고루 존재하며 수상돌기 형태의 망상구조를 이루는 것을 관찰할 수 있었다 (그림 1). 히르시스프룽병 환자로 수술 후 정상 배변을 하는 제 2군은 신경절 세포가 존재하는 부위에는 ICC가 정상적으로 분포하였으나 (그림 2-A) 무신경절 결장에는 모두 ICC가 없거나 현저히 감소된 양상을 보였다 (그림 2-B).

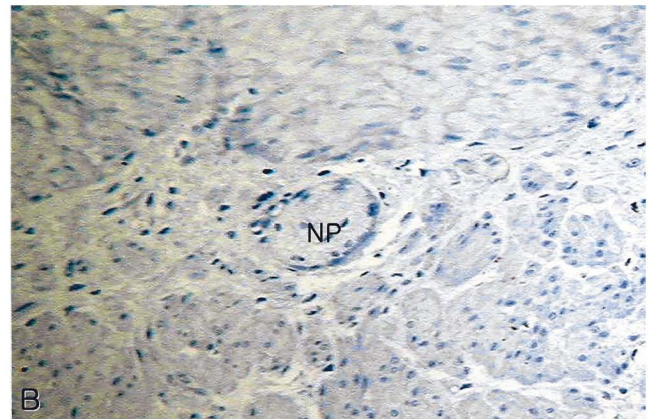
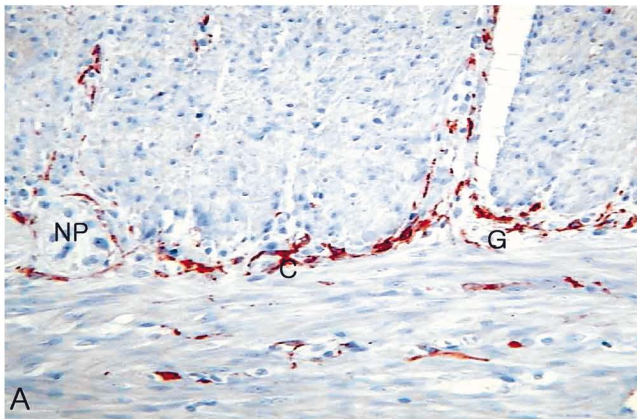


Fig. 2. A: A microscopic finding of Group 2 shows normal distribution of C-Kit '+' cells in ganglionic colon ($\times 200$). B: The aganglionic segment of the same patient shows neither ganglion cells (G) nor C-Kit '+' cells ($\times 200$).

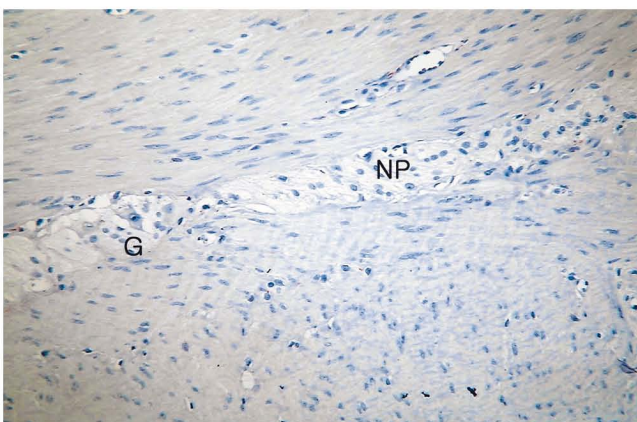


Fig. 3. The ganglionic colon of Group 3 shows no C-Kit '+' cell in muscle layers ($\times 200$).

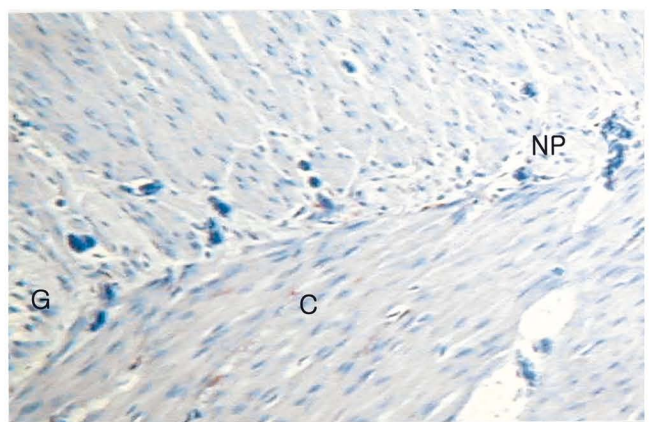


Fig. 4. The colon of group 4 shows presence of ganglion cells and scanty distribution of C-Kit '+' cells ($\times 200$).

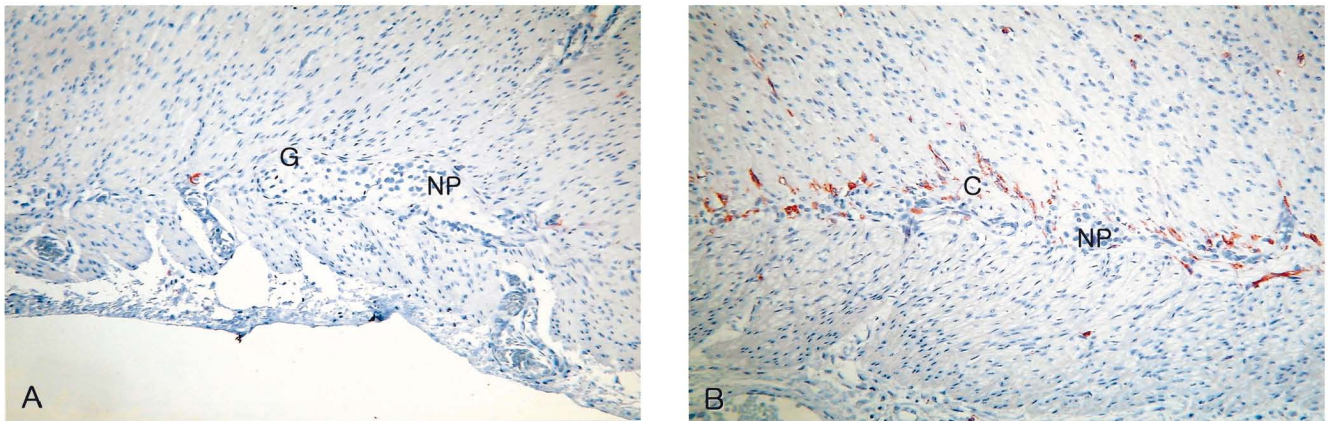


Fig. 5. A: The colon of group 5 shows presence of ganglion cells and very scanty distribution of C-Kit '+' cells at the time of ileostomy ($\times 200$). B: The colon of the same patient at the time of ileostomy closure shows increased number of C-Kit '+' cells ($\times 200$).

히르시스프룅병으로 수술을 받았지만 수술 후에도 지속적인 배변장애가 있었던 제 3군에서는 신경절 세포가 존재하는 결장에서도 C-Kit 양성 세포가 없거나 현저히 감소되어 있는 소견을 나타내었다 (그림 3). 이 들 4명중 3명은 지속되는 거대 결장증과 반복되는 중독성 장염으로 결국 총결장 제거술을 받았으며 수술 후에는 장운동 상태가 양호하며 배변 횟수가 2-3회/일로 증가된 편이나 정상적인 체중 증가를 나타내었다. 제 4군의 경우는 제 3군의 경우와 유사하게 결장 전체에 신경절 세포가 정상적으로 존재함에도 ICC 분포는 현저히 감소된 소견을 보였는데 (그림 4) 이 두 환자에서도 총결장 제거술 시행 후 자연 배변이 가능하였다. 제 5군의 경우는 처음 회장 조루술과 동시에 시행된 조직 검사에서 회장의 ICC 분포는 정상을 나타내었으나 결장의 ICC 는 없거나 현저히 감소된 소견을 나타낸 (그림 5-A) 반면에 결장의 장운동 회복을 확인한 후 회장 조루 복원술시 실시한 결장 조직 검사상에서는 4예 모두에서 C-Kit 양성 세포의 분포가 현저히 증가되었음을 관찰할 수 있었다 (그림 5-B).

고 찰

소아에서 장운동 장애에 의해 발생하는 여러 형태의 기능성 장폐쇄증이나 거대결장증, 배변 곤란 등은 소아외과 의사들이 흔히 접하게 되는 질환 중의 하나이다. 그동안 특발성 거대결장증, 만성 변비증 또는 특발성 변비증, 신경운동 장애 증, 만성 장 가성폐쇄증 등으로 명명되어 왔던 장운동 장애에 의한 질환들 중 많은 부분들이 ICC의 이상과 연관된 것으로 최근에 보고되고 있다⁶⁻¹⁶.

ICC가 발견된 지는 100년이 넘었어도 이 세포의 발생학적 기원에 대해서는 잘 알려져 있지 않았다. ICC는 신경능에서 시작되는 신경절 세포와 달리 평활근세포와 함께 간엽 전구 세포로부터 시작되며 태생 중기에 ICC 전구체와 근육 세포 전구체 모두에서 C-Kit을 분비하나 그 이후의 C-Kit 발현의 차이에 의해 분화가 결정되어 진다고 하며 출생 이후에도 C-Kit 발현은 얼마간 지속되는데 C-Kit 발현에 이상이 있을 경우 ICC 분포에 이상이 발생할 수 있다고 하였다^{17,18}. Kenny 등¹⁹(1999)은 재태 9주부터 17주까지의 태아와 신생아

Table 1. Distribution of ICC in Colons

Group	1 (n=2)	2 (n=5)	3 (n=4)	4 (n=2)	5 (n=4)
Diagnosis	Control	HD & normal*	HD & megacolon†	Idiopathic megacolon	Meconium obstruction
Ganglion cells	+	+	+	+	+
ICC	+	+, ↓	-, ↓	-, ↓	-, ↓

ICC;interstitial cells of Cajal, HD;Hirschsprung's disease

* Normal bowel movement after Duhamel procedure

† Persistent megacolon after Duhamel procedure

그리고 소아의 위장관에서 ICC 분포를 비교 조사하여 본 결과 임신 초기에 이미 C-Kit 양성 세포가 전 위장관에 걸쳐 분포하며, 태아의 성장 동안 지속적으로 분화해 가는데 이러한 분화는 출생 후에도 계속되며 나이를 더해갈수록 형태학적으로 더욱 복잡해져진다고 하였다. 또한 Kenny 등⁹(1998)은 일시적인 신생아 가성 장폐색증이 ICC 성숙과정의 지연과 연관이 있다고 하였는데 이러한 결과는 본 연구에서 얻은 제 5군의 결과와 일치하는 소견이다.

전구 발암 유전자인 C-Kit이 ICC 발달에 중요한 역할을 한다는 것이 백서를 이용한 동물 실험에서 발견되었고⁴ 이 C-Kit의 신호체계를 차단하면 ICC의 분화가 저해되는 것이 관찰되었다¹⁷. 또한 C-Kit(W) locus를 변이시킨 백서와 정상 백서의 장 근육 조직에서 아세틸 콜린, 질화 산소에 대한 신경 반응을 비교한 결과 C-Kit이 박동 조율세포의 발달에 중요한 역할을 한다는 것이 알려졌다²⁰ C-Kit의 단일 항체를 이용한 백서 실험에서도 현저한 장운동 저해가 관찰된 바 있다⁴.

ICC의 위장관 분포는 부위별로 약간씩의 차이를 보이고 있는데 신경 세포 및 내장 근육 세포와 ICC의 형태학적 접촉에 대하여 관찰한 결과 위장관 부위별로 ICC와의 연결이 일정하지 않았으며 이러한 차이가 위장관 연동운동의 차이와 연관이 있을 것이라고 추측되며²¹, 결장과 직장에서 카할 세포의 분포의 차이를 관찰한 결과는 횡행 결장에서 가장 많은 분포를 나타내었고 부위별로는 근육층보다는 신경층 주위에서 많은 분포를 보인다고 하였다²².

ICC의 역할기전에 대해서는 최근 많은 연구가 이루어지고 있다. ICC는 느린 전기 활동의 근원으로써 장신경과 근육사이의 신호전달을 중개한다고 하며^{23,24} Nemeth 등(1999)은²⁵ 히르시스프롱병의 무신경절부분에서는 ICC와 평활근 세포사이의 접합 단백질인 Connexin 43의 발현이 나타나지 않는 것으로 보아 세포간 연결 장애와 장운동 장애에 어떤 연관이 있을 것으로 생각하였다. 그 밖에 위장관의 C-Kit 양성 세포에서 Ca^{2+} -activated K^+ 전류와 더불어 주기적인 Cl 흐름의 변동이 관찰된다는 전자 현미경에서 ICC가 자발적으로 수축하며 calcium channel blocker에 반응하지 않는 세포막 전극에서 세포 내로의 흐름이 형성되는 것으로 보아 ICC가 위장관 연동운동의 박동 조율기 역할을 하고 있음이 보고되었다²⁶. 또한 C Kit에 대한 단일 항체를 치치한 회장과 정상회장에서 아세틸콜린, bradykinin 그리고 prostaglandin F2a에 대한 반응의 변화를 관찰한 결과 ICC가 위장관 운동의 박동 조율기 뿐 아니라 위장관 근육 수축의 기능적인 발달에도 중요한 역할을 하는 것으로 보고된 바 있다²⁷.

ICC 결핍과 연관된 장운동 장애 질환으로는 영아의 비후성 유문협착증⁶, 특발성 위전공⁷, 신생아 괴사성 장염⁸, 일시적인 신생아 가성 장폐색증⁹, 히르시스프롱병의 무신경절 결장^{10,11}, 유사 히르시스프롱병¹², 직장항문 이상과 연관된 장운동 장애¹³, 만성 특발성 가성 장폐색증¹⁴, 크론병¹⁵등이 보고된 바 있으며 반면에 장 신경단위 형성장애(intestinal neuronal dysplasia) 에서는 도리어 C-Kit 면역 양성 세포의 염색 강도와 분포가 정상보다 증가되어 나타났다고 보고되었다¹⁶.

본 연구에서도 장운동 장애에 의해 초래된 4가지 질환군에서 ICC의 분포를 검사한 결과 신경절 세포와 ICC가 모두 정상적으로 발달된 경우에는 정상적인 장 운동이 가능한 것으로 나타났으나 신경절 세포가 존재함에도 만성적인 배변 장애가 있는 경우에는 ICC가 없거나 현저히 감소된 것으로 관찰되었다. 신생아에서 태변성 장폐색증이 있었던 신생아의 경우 배변 기능 회복 후에는 ICC 또한 정상적으로 분포되는 것을 관찰할 수 있어 태변성 장폐색은 ICC의 성숙 지연으로 인한 일시적인 결장 운동 장애가 그 원인으로 생각되었다.

결론적으로 과거에는 그 원인을 알 수 없었던 특발성 거대 결장증이나 신생아의 태변성 장폐색증의 경우에 ICC의 결핍 또는 미성숙이 그 원인이 될 수 있으므로 향후 배변 장애 거대 결장증이 있는 환자에서는 신경절 세포 검사 뿐 아니라 카할 세포의 존재 여부를 확인하는 것이 필요할 것으로 사료된다. 특히 히르시스프롱병 환자는 신경절 세포가 존재하는 부위에서 ICC 존재 여부를 확인하는 것이 근본수술 후 발생할 수 있는 장운동 장애에 대해서 적절한 대처를 할 수 있으며, ICC 이상이 발견될 경우는 총 결장제거술도 고려해 볼 수 있다. 신생아의 태변성 장폐색증은 ICC의 미성숙이 있을 경우에 일시적인 회장 조루술 시행 한 후 원위부 결장의 기능이 돌아올 때, 즉 ICC 성숙이 이루어질 때를 기다려서 조루 복원술을 시행하면 배변 기능의 회복을 기대할 수 있을 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1. Cajal SR: *Sur les ganglions et plexus nerveux de intestine*. Cr Soc Biol (paris) 45:217-223, 1983, cited from Thuneberg L: *One hundred years of interstitial cells of Cajal*. Microsc Res Tech 47:223-238, 1999
2. Thuneberg L, Rumessen JJ & Mikkelsen IIB: *Interstitial cells of Cajal - an intestinal impulse generation and conduction system?* Scand J Gastroenterol Suppl 71:143-144, 1982

3. Orr-Urtregar A, Avivi A, Zimmer Y, Gidol D, Yarden Y, Lonal P: *Developmental expression of c-kit, a proto-oncogene encoded by the W-locus*. Development 109:911-923, 1990
4. Maeda H, Yamagata A, Nishikawa S, Yoshinaga S, Kobayashi S: *Requirement of c-kit for development of intestinal pacemaker system*. Development 116:369-375, 1992
5. Huizinga JD, Thuneberg L, Kluppel M, Malysz, Mikkelsen HB, Bernstein A: *W/kit gene required for interstitial cells of Cajal and for intestinal pacemaker activity*. Nature 373:347-349, 1995
6. Yamakata A, Fujiwara T, Kato Y, Okazaki T, Sunagawa M, Miyano T: *Lack of intestinal pacemaker (C-KIT-positive) cells in infantile hypertrophic pyloric stenosis*. J Pediatr Surg 31:96-98, 1996
7. Ohshiro K, Yamatka A, Kobayashi H, Hirai S, Miyahara K, Miyano T: *Idiopathic gastric perforation in neonate and abnormal distribution of intestinal pacemaker cells*. J Pediatr Surg 35:673-676, 2000
8. Yamataka A, Yamataka T, Gcoffrey JL, Kobayashi H: *Necrotizing Enterocolitis and C-KIT*. J Pediatr Surg, 33:1682-1685, 1998
9. Kenny SE, Vanderwinden JM, Rintalla RJ, Connel MG, Lloyd DA, Vanderhaegen JJ, De Laet MH: *Delayed maturation of the interstitial cells of Cajal: a new diagnosis for transient neonatal pseudoobstruction. Report of two cases*. J Pediatr Surg 33:94-98, 1998
10. Vanderwinden JM, Rumessen JJ, Liu H, Descamps D, De Laet MH, Vanderhaeghen JJ: *Interstitial cells of Cajal in human colon and in Hirschsprung's disease*. Gastroenterology 111:901-910, 1996
11. Horisawa M, Watanabe Y, Torihashi S: *Distribution of c-Kit immunopositive cells in normal human colon and in Hirschsprung's disease*. J Pediatr Surg 33:1209-1214, 1999
12. Yamataka A, Ohshiro K, Kobayashi H, Fujiwara T, Sunagawa M, Miyano T: *Intestinal pacemaker C-KIT+ cells and synapses in allied Hirschsprung's disease*. J Pediatr Surg 32:1069-1074, 1997
13. Kenny SE, Connell MG, Rintalla RJ, Vaillant C, Edgar DH, Lloyd DA: *Abnormal colonic interstitial cells of Cajal in children with anorectal malformations*. J Pediatr Surg 33:130-132, 1998
14. Yamataka A, Ohshiro K, Kobayashi H, Lanc GJ, Yamataka T, Fujiwara T, Sunagawa M, Miyano T: *Abnormal distribution of intestinal pacemaker (C-KIT-positive) cells in an infant with chronic idiopathic intestinal pseudoobstruction*. J Pediatr Surg 33:859-862, 1998
15. Jeng TM, Mao TL, Hsu WM, Huang SF, Hsu HC: *Congenital interstitial cell of cajal hyperplasia with neuronal intestinal dysplasia*. Am J Surg Pathol 24:1568-1572, 2000
16. Porcher C, Baldo M, Henry M, Orsoni P, Jule Y, Ward SM: *Deficiency of interstitial cells of Cajal in the small intestine of patients with Crohns disease*. Am J Gastroenterol 97:118-125, 2002
17. Young HM: *Embryological origin of interstitial cells of Cajal*. Microsc Res Tech 47:303-308, 1999
18. Kluppel M, Huizinga JD, Malysz J, Bernstein A: *Developmental origin and Kit-dependent development of the interstitial cells of Cajal in the mammalian small intestine*. Dev Dyn 211:60-71, 1998
19. Kenny SE, Connell G, Woodward MN, Lloyd DA, Gosden CM, Edgar DH, Vaillant C: *Ontogeny of interstitial cells of Cajal in the human intestine*. J Pediatr Surg 34:1241-1247, 1999
20. Ward SM, Burns AJ, Torihashi S, Sanders KM: *Mutation of the proto-oncogene c-kit blocks development of interstitial cells and electrical rhythmicity in murine intestine*. J Physiol 480:91-97, 1994
21. Faussone-Pellegrini MS: *Comparative study of interstitial cells of Cajal*. Acta Anat 130:109-126, 1987
22. Hagger R, Gharic S, Ginlayson C, Kumar D: *Regional and transmural density of interstitial cells of Cajal in human colon and rectum*. Am J Physiol 275:G1309-G1316, 1998.
23. Hanani M, Freund HR: *Interstitial cells of Cajal their role in pacing and signal transmission in the digestive systems*. Acta Physiol Scand 170:177-190, 2000
24. Yamazawa T, Lino M: *Simultaneous imaging of Ca (2+) signals in interstitial cells of Cajal and longitudinal smooth muscle cells during rhythmic activity in mouse ileum*. J Physiol 538:823-835, 2002
25. Nemeth L, Maddur S, Puri P: *Immunolocalization of the gap junction protein Connexin 43 in the Interstitial cells of Cajal in the normal and Hirschsprungs disease bowel*. J Pediatr Surg 35:823-828, 2000
26. Thomsen L, Robinson TL, Lee JC, Faraway LA, Hughes MJ, Andrew DW, Huizinga JD: *Interstitial cells of Cajal generate a rhythmic pacemaker current*. Nat Med 4:848-851, 1998
27. Sato D, Laizf, Tokutomi Y, Maeda H: *Impairment of Kit-development of interstitial cells alters contractile responses of murine intestinal tract*. Am J Physiol 277:G762-G771, 1996