

2024 年度年次報告書

多細胞間での時空間的相互作用の理解を目指した定量的解析基盤の創出

2020 年度採択研究代表者

榎本 秀樹

神戸大学 大学院医学研究科
教授

腸－脳機能コネクティクスによる腸内感覚の機能解明と操作

主たる共同研究者：

今井 猛（九州大学 大学院医学研究院 教授）

宮道 和成（理化学研究所 生命機能科学研究センター チームリーダー）

横田 茂文（鳥取大学 医学部 准教授）

研究成果の概要

本プロジェクトは、腸内腔の情報を感知する腸内分泌細胞(Enteroendocrine cells: EEC)と末梢感覚ニューロン(NPG ニューロン)の結合により脳(NTS:孤束核)に伝えられる「腸内感覚」の解剖・生理を解明し、腸内感覚によって活性化される遠心路(交感神経など)を明らかにすること、そして最終的に腸内感覚を起点に臓器を制御する技術を開発することを目指している。

2024 年度は EEC サブタイプ別に人工リガンドによって活性化される DREADD 受容体を発現するマウスを用いて各 EEC サブタイプを刺激後に活性化する NPG および NTS ニューロンサブタイプの同定を進めた。また NPG ニューロンの遺伝学的操作系の確立のため、Phox2b-iresDre マウスおよび Scn10a-rox-stop-rox-Cre マウスを作成した。Phox2b-iresDre による rox 配列依存性 DNA 組換えが起こることを確認した。

NPG ニューロンの 2 光子カルシウムイメージングを用いて、NPG ニューロンによる多様な栄養素の識別を検討した。その結果、異なる栄養素が遺伝子発現プロファイルの異なる NPG ニューロン群によって検出されていることを明らかにした。またオルガノイドを生きたまま透明化し、機能イメージングする手法を確立した。

腸管感覚の臓器への出力を検討する目的で、下部胸髄に存在する交感節前神経の分子遺伝学的分類と機能解析を進めた。その結果、腸管機能と血糖制御が異なる節前ニューロン集団により個別に制御されることを発見し論文発表した。また、下部胸髄に存在する他の交感節前神経の分析を進め、腎臓や脂肪組織の制御に関わる新規集団の同定に成功した。

腸内感覚に類似する内臓感覚として気道に分布する末梢内臓感覚神経を標識するとともに薬理遺伝的に活性化させて解析した。その結果、異なる孤束核サブクラスターニューロンが異なる生体反応に関与することが明らかになり、感覚モダリティ特異的な中枢神経回路網の存在が示唆された。

【代表的な原著論文情報】

- 1) Harima Y, Tsurutani M, Yamada S, Uchida S, Inada K, Hagihara M, Irie S, Shigeta M, Abe T, Inoue YU, Inoue T, Miyamichi K. Parallel labeled-line organization of sympathetic outflow for selective organ regulation in mice. *Nature Communications* 15: 10478 (2024)
- 2) Yaguchi K, Miyamichi K, Tasaka GI. Flexible adjustment of oxytocin neuron activity in mouse dams revealed by microendoscopy. *Science Advances*. 10: eadt1555 (2024)
- 3) Tsurutani M, Goto T, Hagihara M, Irie S, Miyamichi K. Selective vulnerability of parvocellular oxytocin neurons in social dysfunction. *Nature Communications* 15: 8661 (2024)
- 4) Inagaki S, Nakagawa-Tamagawa N, Huynh N, Kambe Y, Yagasaki R, Manita S, Fujimoto S, Noda T, Mori M, Teranishi A, Takeshima H, Naitou Y, Yokoyama T, Sakamoto M, Hayashi K, Kitamura K, Tagawa Y, Okuda S, Sato TK, Imai T. Isotonic and minimally invasive optical clearing media for live cell imaging ex vivo and in vivo. *bioRxiv* 2024.09.13.612584 (2024)
- 5) Leiwe MN, Fujimoto S, Baba T, Moriyasu D, Saha B, Sakaguchi R, Inagaki S, Imai T. Automated neuronal reconstruction with super-multicolour Tetbow labelling and threshold-based clustering of colour hues. *Nature Communications* 15: 5279 (2024)
- 6) Hasebe Y, Yokota S, Fukushi I, Takeda K, Yoshizawa M, Onimaru H, Kono Y, Sugama S, Uchiyama M, Koizumi K, Horiuchi J, Kakinuma Y, Pokorski M, Toda T, Izumizaki M, Mori Y, Sugita K, Okada Y. Persistence of post-stress blood pressure elevation requires activation of astrocytes. *Sci. Rep* 14: 22984 (2024)